E

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

FACULTÉ DE MEDECINE N° 45

DIAGNOSTIC

DE LA

FIÈVRE MÉDITERRANÉENNE

CHEZ L'HOMME

PAR

L'INTRADERMO RÉACTION DE BURNET

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue à la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 28 Mai 1924

PAR

Michel APPIETTO

Né à Ajaccio (Corse) le 3 janvier 1894

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Examinateurs de la Thèse { LISBONNE, professeur, *Président*. VEDEL, professeur. GIRAUD, agrégé. BOUDET, agrégé. } *Assesseurs*.

MONTPELLIER
IMPRIMERIE FIRMIN ET MONTANE
Rue Ferdinand-Fabre et Quai du Verdanson

1924

DIAGNOSTIC

DE LA

FIÈVRE MÉDITERRANÉENNE CHEZ L'HOMME

PAR

L'INTRADERMO RÉACTION DE BURNET

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

FACULTÉ DE MÉDECINE **N°45**

DIAGNOSTIC

DE LA

FIÈVRE MÉDITERRANÉENNE

CHEZ L'HOMME

PAR

L'INTRADERMO RÉACTION DE BURNET

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue à la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 28 Mai 1924

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

PAR

Michel APPIETTO

Né à Ajaccio (Corse) le 3 janvier 1894

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Examinateurs de la Thèse

LISBONNE, professeur, *Président.*
VEDEL, professeur.
GIRAUD, agrégé.
BOUDET, agrégé.

Assesseurs.

MONTPELLIER
IMPRIMERIE FIRMIN ET MONTANE
Rue Ferdinand-Fabre et Quai du Verdanson

1924

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Professeurs

Anatomie	MM.	GILIS.
Histologie		VIALLETON.
Physiologie		HEDON.
Chimie biologique et médicale		DERRIEN.
Physique médicale		PECH.
Botanique et histoire naturelle médicales		N...
Anatomie pathologique		GRYNFELTT.
Microbiologie		LISBONNE.
Pathologie et thérapeutique générales		BOSC.
Pathologie médicale et clinique propédeutique		RIMBAUD.
Thérapeutique et matière médicale		VIRES.
Hygiène		BERTIN-SANS (H.)
Médecine légale et médecine sociale		GAUSSEL.
Clinique médicale		DUCAMP.
		VEDEL.
Clinique chirurgicale		FORGUE, *assesseur*
		ESTOR.
Clinique obstétricale		VALLOIS.
Clinique des maladies mentales et nerveuses		RUZIERE, *doyen*.
Clinique ophtalmologique		TRUC.
Clinique des maladies des enfants		LEENHARDT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie		MASSABUAU.
Clinique gynécologique		DE ROUVILLE.
Clinique d'oto-rhino-laryngologie		MOURET.
Clinique des maladies des voies urinaires		JEANBRAU.
Accouchements (ch. d. c.)		P. DELMAS.

Honorariat

Doyens honoraires: MM. VIALLETON et MAIRET.

Professeurs Honoraires :

MM. RODET, BAUMEL, TEDENAT, MAIRET et GRANEL

Secrétaires honoraires: MM. GOT et IZARD

Chargés de Cours complémentaires

Anatomie	MM.	DELMAS (J.).
Clinique propédeutique de chirurgie		RICHE.
Clinique des maladies syphilitiques et cutanées		MARGAROT.
Médecine opératoire		SOUBEYRAN.
Pathologie externe		ETIENNE.
Pathologie chirurgicale et expérimentale		LAPEYRE.
Accouchements		P. DELMAS. prof.
Histoire naturelle médicale		GALAVIELLE.
Matière médicale		CABANNES.
Chimie appliquée à la clinique		FLORENCE
Clinique des maladies des vieillards		BOUDET.
Pathologie médicale		CARRIEU.
Hydrologie et climatologie		GIRAUD.
Histologie		TURCHINI.
Physiologie		HEDON (L).
Stomatologie		Dr WATON.

Agrégés en exercice

Médecine	MM.	MARGAROT.	Chirurgie	MM. RICHE.
		GIRAUD.		ETIENNE.
		BOUDET.		LAPEYRE
		CARRIEU.	Histoire natur.	GALAVIELLE
Anatomie		DELMAS (J.).		CABANNES.
Chimie		FLORENCE.	Physique	LAMARQUE.
Histologie		TURCHINI.	Ophtalmologie	VILLARD.
			Physiologie	HEDON (L.).

Examinateurs de la thèse:

MM. LISBONNE, professeur, *président*. | GIRAUD, agrégé.
VEDEL, professeur. | BOUDET, agrégé.

La Faculté de Médecine de Montpellier déclare que les opinions émises dans les dissertations qui sont présentées doivent être considérées comme propres à leur auteur et qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation.

A LA MÉMOIRE
DE MON PÈRE ET DE MA MÈRE

A LA MÉMOIRE
DE MON BEAU-FRÈRE

A LA MÉMOIRE
DE MON ONCLE

A MES SŒURS

A MES FRÈRES

A MES NEVEUX

A MA TANTE

M. APPIETTO.

A MON BEAU-FRÈRE

A TOUS MES PARENTS

A TOUS MES AMIS

M. APPIETTO.

A MES MAITRES DES HOPITAUX
ET DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE DE MARSEILLE

A MES MAITRES DES HOPITAUX
ET DE
LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MONTPELLIER

A MES CHEFS DE SERVICE
DE L'HOPITAL CIVIL FRANÇAIS DE TUNIS

A MES CAMARADES D'INTERNAT
DE L'HOPITAL CIVIL FRANÇAIS DE TUNIS

M. APPIETTO.

AU DOCTEUR ÉTIENNE BURNET

SOUS-DIRECTEUR DE L'INSTITUT PASTEUR DE TUNIS

AGRÉGÉ DE PHILOSOPHIE

Je n'oublierai jamai l'accueil que vous m'avez toujours réservé. Votre obligeance, vos conseils m'ont permis de mener à bonne fin ce travail et il m'est très agréable de vous exprimer ici toute ma reconnaissance.

AU DOCTEUR FÉLIX MASSELOT

ANCIEN INTERNE DES HOPITAUX DE PARIS

MÉDECIN CHEF DE SERVICE A L'HOPITAL CIVIL FRANÇAIS DE TUNIS

Vous m'avez inspiré le sujet de cette thèse et avez bien voulu y porter un intérêt soutenu. Pendant mon année d'internat dans votre service vous m'avez fait bénéficier, non sans bienveillance, de votre expérience clinique. Aussi, suis-je heureux de pouvoir ici vous témoigner toute ma gratitude.

M. APPIETTO.

A MON PRESIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR Marcel LISBONNE

PROFESSEUR DE MICROBIOLOGIE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MONTPELLIER

Hommage de notre vive reconnaissance pour le grand honneur qu'il nous fait en acceptant la Présidence de notre thèse.

A MON JURY DE THÈSE

M APPIETTO.

AVANT-PROPOS

Que notre première pensée, avant d'aborder cette étude, soit une pensée de reconnaissance pour tous ceux qui nous ont témoigné quelque sympathie.

Que ceux qui se sont intéressés à notre travail, à notre avenir, reçoivent en cette occasion, qui marque notre premier pas dans une vie nouvelle, l'assurance que nous ne les oublierons jamais.

C'est ainsi que nous tenons à remercier les docteurs Brun, Conseil, Benmussa, Cassuto, Gérard et Sfez de nous avoir communiqué des observations la plupart inédites.

Nous devons une reconnaissance toute particulière au docteur Hayat, qui n'a cessé de s'intéresser à nous pendant la rédaction de ce travail. Nous lui adressons nos plus vifs remerciements.

DIAGNOSTIC

DE LA

FIÈVRE MÉDITERRANÉENNE

CHEZ L'HOMME

PAR

L'INTRADERMO RÉACTION DE BURNET

INTRODUCTION

La médecine moderne fait de plus en plus appel au laboratoire pour préciser un diagnostic.

En ce qui concerne la fièvre méditerranéenne, Burnet a proposé d'ajouter l'intradermo-réaction au séro-diagnostic de Wright et à l'hémoculture.

Les premiers essais pratiqués dans le service de notre maître le docteur Masselot nous donnèrent des résultats si encourageants qu'ils nous décidèrent à en poursuivre l'étude à fond et à en faire le sujet de notre thèse.

Ce travail est ainsi divisé:

I. — Généralités sur la fièvre de Malte.

II. — Répartition géographique.

III. — Diagnostic différentiel: fièvre typhoïde, paludisme, tuberculose.

IV. — Méthodes de laboratoire :
Hémoculture ;
Séro-réaction de Wright ;
Ponction de la rate ;
Intradermo-réaction de Burnet.
V. — Réinfections à melitensis, expériences de Burnet.
VI. — Préparation du filtrat. Propriétés. Technique.
VII. — Observations : cas positifs.
VIII. — Diagnostic rétrospectif.
IX. — De la spécificité de l'intradermo-réaction.
X. — Cas latents.
XI. — Remarques.
XII. — Conclusions.

I

GENERALITES SUR LA FIEVRE DE MALTE

En Tunisie, la pyrétologie, comme le dit Lemauski, est assez complexe. Fréquemment on rencontre la fièvre typhoïde avec des modalités très diverses, le typhus exanthématique, les fièvres intermittentes à types variables, le typhus récurrent, les embarras gastriques saisonniers, la colibacillose, sans compter toutes les fièvres qu'on est habitué à voir en Europe, et enfin la fièvre méditerranéenne, pyrexie inconstante dans sa marche, atypique dans son évolution, sans signe clinique pathognomonique.

Ces diverses affections ont beaucoup de caractères communs et de ressemblance; il faut un long apprentissage pour acquérir des notions diagnostiques satisfaisantes. La différenciation est toujours difficile et presque toujours l'investigation clinique doit s'appuyer sur l'examen bactériologique.

Lorsqu'un médecin arrive auprès d'un malade qui a une température élevée, il n'a pas à discuter sur une courbe qui n'est pas faite et qu'il ne peut d'ailleurs reconstituer que dans des cas exceptionnels.

La fièvre de Malte est à peu près impossible à diagnostiquer dès le début; on ne la soupçonne généralement qu'au bout d'un certain temps d'évolution; c'est souvent un diagnostic que l'on fait par élimination.

Le tableau clinique est toujours variable et se déroule avec une précision moins grande que ne le font supposer toutes les descriptions, car la caractéristique de la fièvre méditerranéenne est d'être « acyclique et atypique » (Hayat) ou, comme l'a dit Giuffré de Palerme, « la sua regole è di non avere regola ».

« Si je voulais fixer le caractère distinctif de cette fièvre, dit Tomaselli dans son mémoire à l' « Academia Gioenia », je dirais que celui qui domine tous les autres, c'est de n'en avoir aucun : irrégularité dans l'invasion, dans l'évolution, dans la durée ; succession des phénomènes morbides sans caractères particuliers dans la forme ou dans l'intensité ; prédominance constante du processus fébrile sur tous les autres symptômes, tantôt avec une allure toujours constante, tantôt avec la plus grande irrégularité et sans stades distincts ; durée indéterminée, crise très rare, qui n'a jamais ni modalité, ni période définie. »

II

REPARTITION GEOGRAPHIQUE DE LA MELITOCOCCIE

De Malte, qui paraît être réellement son point de départ, la fièvre méditerranéenne s'est répandue en moins de cinquante ans dans le monde entier.

Elle a d'abord gagné les îles et les rives du bassin méditerranéen. Depuis longtemps déjà la Tunisie, l'Algérie, l'Espagne, l'Italie sont infestées. Elle a envahi la Grèce, la Turquie, le littoral de l'Asie Mineure, l'Egypte, le Portugal, les Indes, le Maroc, le Sud africain, pays relativement chauds.

Mais, tout récemment, des cas de fièvre de Malte ont été observés sous des climats froids: dans le Turkestan, le Caucase et le Yukon (Canada), des épidémies ont été signalées dans le Texas.

En Corse, la mélitococcie sévit avec assez d'intensité et en des points très divers de l'île.

En France, le principal foyer infectieux est la région des Cévennes, épidémies de Saint-Martial (Gard) magistralement décrites par Cantaloube, de Saint-Bauzille-de-Montmel (Hérault), relatées par Lagriffoul, Roger et Arnal, cas divers qui ont fait l'objet d'études de Rauzier à Montpellier, de Dubois dans le Gard, de Darbois dans l'Aveyron. La mélitococcie a été fréquemment observée

dans la région marseillaise (Simon et Aubert, Pagliano, Boinet) ; Roulacroix a étudié une petite épidémie ayant atteint le dixième de la population de Brue-Auriac (Var). L'enquête faite par Roger, en 1911, a permis d'établir que la plupart des départements du Languedoc et de la Provence ont été visités par la fièvre de Malte. On a signalé des cas isolés à Paris, Lyon, Nancy, Toulouse, Pau, en Haute-Savoie, dans l'Ariège, dans les Pyrénées-Orientales.

III

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Depuis que nous sommes en Tunisie, nous avons eu l'occasion d'observer quelques cas de fièvre méditerranéenne; nous nous sommes rendu compte de la difficulté qu'il y avait parfois à la distinguer, surtout au début de l'évolution, de certaines pyrexies, comme la fièvre typhoïde ou le paludisme.

Ces dernières affections présentent des aspects cliniques très variables, différents de ceux que l'on observe en France, rendant ainsi plus difficile le diagnostic.

Fièvre typhoide

Le diagnostic différentiel avec la fièvre typhoïde doit être dans tous les cas envisagé; c'est celui qui présente le plus de difficultés.

L'infection éberthienne, telle que nous l'observons en Tunisie, est assez souvent atypique.

Un travail fort intéressant de Masselot, basé sur de nombreuses observations faites en milieu hospitalier, met en évidence certains caractères que nous retrouvons au cours de la fièvre méditerranéenne.

La fièvre typhoïde classique, à grand fracas, avec tuphos

et symptomatologie riche analogue à celle de France, se rencontre chez les nouveaux débarqués, dans les premiers mois qui ont suivi leur arrivée. D'autre part, et chez un nombre élevé de malades, la fièvre typhoïde monosymptomatique, réduite simplement à de la fièvre, est observée. Toute l'histoire clinique se résume dans la lecture de la feuille de température.

Les facultés intellectuelles du malade sont absolument normales, son état général est bon; il existe même une certaine euphorie qui le rend impatient et lui fait mal supporter le lit et la diète. Si l'on supprime la fièvre, qui, par ailleurs, est souvent vive, il ne reste en somme rien.

L'absence presque habituelle de tuphos chez les malades est un des caractères les plus frappants de la typhoïde tunisienne.

Dans la plupart des cas, le syndrome digestif ne présente rien de particulier; la diarrhée jus de melon, ainsi que le météorisme, ici comme en France, ne sont observés que dans les formes graves.

La fièvre typhoïde, en Tunisie, et il en est ainsi dans tous les pays chauds, revêt une allure particulière: « Rechute, récidive, caractère pseudo-intermittent de la fièvre au début, discrétion et retard dans l'apparition des taches rosées, constipation, sueurs profuses. » (Brault.)

Courbe thermique à allure irrégulière dans la majorité des cas, courbe ondulante quelquefois, absence presque habituelle de tuphos chez les malades, constipation; caractères qui, en somme, ne permettent pas au médecin de porter un diagnostic précis.

D'autre part, la fièvre méditerranéenne présente fréquemment une forme typhoïde, la première ondulation pouvant durer aussi longtemps qu'une typhoïde normale.

Ici, plus qu'ailleurs, un diagnostic précoce s'impose.

On soumet inutilement le malade à une diète lactée si on méconnaît la fièvre de Malte.

« La longue durée de la fièvre et l'absence de lésions du tube digestif nous font un devoir d'alimenter les malades et de ne pas les soumettre à la même diététique sévère que dans la fièvre typhoïde. » (H. Roger.)

On s'expose, d'autre part, à des accidents en prescrivant l'alimentation solide, si on méconnaît la fièvre typhoïde.

D'où apparaît la nécessité absolue de disposer d'un procédé sûr pour différencier les deux maladies.

Il est certain qu'on doit faire appel, lorsqu'on le peut, au séro-diagnostic de Widal ou à l'hémoculture pour trancher la question.

Mais le médecin exerçant loin des laboratoires se trouve quelquefois dans l'impossibilité de compter sur ces moyens précieux de diagnostic pour être éclairé, et cela pour les raisons suivantes :

Difficultés matérielles pour l'expédition du sang à analyser ;

Altération du produit pendant les grandes chaleurs ;

Attente souvent très longue avant la connaissance des résultats.

Pendant l'été de 1923, il nous a été permis d'observer, dans une localité tunisienne siégeant loin des laboratoires, où nous remplacions un médecin de colonisation, un cas de fièvre typhoïde à courbe thermique ondulante, chez lequel nous ne notions, à part la température et une grosse rate, aucun symptôme. Le diagnostic était hésitant entre la fièvre typhoïde et la fièvre de Malte. Une intradermoréaction de Burnet fut négative ; elle nous permit d'éliminer d'emblée cette dernière affection ; d'ailleurs, le laboratoire confirmait, quelques jours plus tard, ce résultat.

Le pouvoir agglutinant était nul pour le melitensis, alors que le séro-diagnostic de Widal était positif.

Paludisme

Nous ne pouvons pas passer sous silence les difficultés que l'on rencontre quelquefois pour différencier au début de son cycle, la fièvre de Malte du paludisme.

« Ce qu'il importe surtout à un médecin exerçant dans un pays d'endémie palustre comme la Tunisie, c'est en présence d'un fiévreux, de savoir si oui où non la malaria est en cause, c'est une question primordiale comme celle du diagnostic de toutes les maladies à thérapeutique spécifique. » (Masselot).

Le paludisme se manifeste sous des aspects cliniques différents de ceux que l'on observe en France.

Le mode d'invasion de la fièvre dans beaucoup de cas n'éclaire pas mieux le diagnostic que la fièvre elle-même.

Certes, il ne faut pas toujours s'attendre à voir le malade claquer des dents, étroitement roulé dans ses draps, transpirer abondamment après avoir eu une ascension thermique élevée.

Le mode de début du paludisme peut déjà induire en erreur. Certains paludismes débutent brusquement, d'autres débutent par des malaises et une fébricule croissante. Peut-on se fonder sur l'état général du malade? Il ne nous le semble pas. Certains paludéens supportent admirablement leur fièvre et ne présentent aucun abattement.

La courbe thermique dans la majorité des cas ne nous fixe pas; entre les fièvres intermittentes à type quotidien et la fièvre continue que l'on rencontre habituellement, il existe une série de formes intermédiaires.

Les manifestations cliniques du paludisme sont très variées, et en apparence très dissemblables, il existe cependant des caractères fondamentaux que l'on rencontre dans tous les cas parmi lesquels nous citerons l'augmentation du volume de la rate.

Ce symptôme, nous le retrouvons très fréquemment chez les méditerranéens.

D'après Abrami, la forme intermittente du paludisme, qui est restée synonyme de cette infection est toujours secondaire à une première infection, qu'il dénomme paludisme primaire. Ce dernier affecterait toujours le type de fièvre continue.

Il est très difficile de différencier la fièvre de Malte, à son début, de cette fièvre continue du paludisme.

Tous les signes cliniques sur lesquels on a voulu se baser peuvent être communs à ces deux infections; peut-être l'herpès labial si fréquent dans le paludisme fait plus penser à cette dernière maladie. Mais il n'y a pour étayer ce diagnostic de paludisme, dans ces cas, que les notions d'endémicité locale et de saison qui peuvent élucider le problème, en dehors naturellement du traitement d'épreuve à la quinine qui reste toujours le seul moyen décisif pour le clinicien, à défaut de la recherche directe de l'hématozoaire. Il est rare qu'une injection de quinine à 1 gr. 50 où 2 grammes, répétée pendant trois jours, n'amène pas soit une chute de température, soit une baisse suffisamment indicatrice pour éclairer le médecin.

Tuberculose

Le diagnostic avec la tuberculose présente beaucoup de difficultés, en raison de l'identité symptomatique que l'on trouve dans la généralité des cas.

Nous avons encore présente à la mémoire, une causerie faite par le Dr Ch. Nicolle, sur la fièvre méditerranéenne, à la séance du 3 mars 1923 de la Société des Sciences médicales de Tunis, dont voici quelques extraits.

« La fièvre méditerranéenne est sans doute une infection générale mais ce n'est pas à proprement parler une septicémie, le microbe ne pullule pas dans le sang, il circule en petites quantités et les hémocultures sont souvent négatives. Il se fixe sur des organes de prédilection comme les ganglions. Ces ganglions peuvent suppurer. Il occupe encore d'autres foyers locaux d'où partent des poussées d'infection qui font l'onde de la courbe de température ».

Esquissant ensuite un large tableau du caractère évolutif de la fièvre méditerranéenne, il indique certains points de ressemblance avec la tuberculose.

Cliniquement il est quelquefois difficile de différencier une mélitococcie d'une tuberculose aiguë, voire même d'une tuberculose pulmonaire chronique au début.

En présence d'un cas de fièvre méditerranéenne insoupçonnée et après avoir éliminé le paludisme et la fièvre typhoïde, le médecin envisage souvent la possibilité d'une granulie. Maintes fois, l'intradermo-réaction de Burnet est venue rapidement préciser un diagnostic hésitant.

Tel est le cas rapporté dans l'observation I où nous pensions à un moment donné, avoir affaire à une granulie et où la réaction cutanée positive, confirmée ensuite par la présence du mélitensis dans la rate et dans le sang, nous permit d'éliminer à coup sûr, cette affection.

Le diagnostic différentiel entre les deux maladies est bien malaisé à faire dans certains cas. On trouve des caractères communs qui peuvent en imposer pour l'une ou pour l'autre affection.

Dans la granulie, la courbe de température ne donne aucune indication, elle se maintient haute entre 38°5 et 39°5 mais sans caractère qui lui soit propre, l'écart, du matin au soir, est de un degré environ, parfois on note une courbe à type inverse, parfois à type ondulant avec un cycle régulièrement répété, de 4 à 5 jours, on a cité des types intermittents à grandes oscillations quotidiennes. Chaque oscillation s'accompagne de sueurs profuses qui se répètent chaque jour et épuisent le sujet, l'amaigrissement est rapide, le foie et la rate sont augmentés de volume, la constipation est fréquente, il existe souvent des localisations articulaires, fugaces, variables, donnant parfois le change avec la mélitococcie.

Cependant, l'hyperesthésie douloureuse, l'accélération persistante du rythme respiratoire, la rapidité du pouls, la tendance à la cyanose, les sudaminas, les hémorragies sous forme d'épistaxis rebelles, d'hémorragies intestinales, d'hématémèses, de purpura, de métrorragies, nous feraient davantage penser à la granulie, l'évolution d'ailleurs fatale viendrait confirmer le diagnostic.

Des médecins, dont la valeur ne fait aucun doute, nous ont avoué, avoir eu plus d'une fois des mécomptes.

L'erreur encore souvent commise, est de prendre un méditerranéen pour un tuberculeux pulmonaire chronique en poussée évolutive.

L'adynamie, l'amaigrissement, l'anémie, la fièvre, les sueurs profuses nocturnes, la courbature sont des signes généraux que l'on rencontre habituellement dans les deux cas.

En dehors des cas où l'on trouve des bacilles dans l'expectoration ou une radioscopie positive, ce diagnostic est fort épineux.

Se baser sur un où deux signes physiques pulmonaires

de faible valeur (signes qui peuvent néanmoins coexister chez des méditerranéens) pour porter un diagnostic de bacillose, serait quelquefois hasardeux, d'autant plus qu'on observe souvent dans l'évolution des fièvres méditerranéennes, des symptômes congestifs, quelquefois même localisés au sommet, qui peuvent facilement simuler un ramollissement d'origine tuberculeuse.

Les médecins ont tendance à multiplier avec exagération les cas de tuberculose. Une seconde manière d'errer est de méconnaître une tuberculose évolutive. S'il est déplorable de jeter inutilement l'alarme dans une famille et de briser une carrière avec un diagnostic inexact, il peut être fort grave aussi de négliger le traitement d'une infiltration encore limitée et de lui permettre ainsi d'évoluer.

***

D'autres maladies pourraient donner le change avec la fièvre de Malte, le rhumatisme articulaire aigu, les rhumatismes dits infectieux, certaines fièvres de nature indéterminée qu'il est courant d'observer au commencement et à la fin de la saison estivale en Tunisie, l'abcès du foie, qui dans les pays chauds, peut simuler une maladie infectieuse à marche chronique et la grippe.

Celle-ci se reconnaîtra à la coexistence d'autres cas dans la même localité, à son début brusque, à la prédominance fréquente des troubles pulmonaires, à son évolution relativement rapide et à sa courbe.

IV

METHODES DE LABORATOIRE

D'après l'exposé que nous venons de faire, il nous est permis de dire que:

La fièvre de Malte est toujours délicate à diagnostiquer surtout au début de son évolution.

Elle risque souvent de passer inaperçue pendant les premiers jours de la maladie.

Elle n'est quelquefois soupçonnée qu'après maintes recherches successives et négatives de laboratoire demandées pour d'autres affections.

Etant donné la diversité de ses formes cliniques, seul le laboratoire peut nous donner la certitude du diagnostic.

Actuellement, nous disposons de quatre méthodes basées sur des faits bactériologiques, qui permettent de faire un diagnostic de fièvre de Malte.

Ces méthodes sont:

L'hémoculture;
La séro-réaction de Wright;
La ponction de la rate,
Et l'intradermo-réaction de Burnet.

L'Hémoculture

L'hémoculture présente l'avantage de pouvoir être tentée à tous les stades de la fièvre méditerranéenne, du premier jour à la fin de la maladie.

Elle a toutefois contre elle certaines chances d'insuccès. Le mélitensis contenu dans les organes apparaît dans le sang par décharges successives, celles-ci malgré leur fréquence peuvent laisser entre elles des intervalles au cours desquelles le sang peut se montrer rigoureusement stérile. Il n'est pas rare que chez le même malade, une hémoculture négative s'intercale entre deux hémocultures positives.

Le médecin doit attendre huit jours au minimum pour avoir une réponse du laboratoire, cinq jours pour la culture qui se décide lentement, trois jours pour le repiquage et l'identification du microbe.

De plus cette méthode n'est pas à la portée de tout le monde. Surtout elle n'est pas à la portée du praticien.

Séro-diagnostic de Wright

« Après une phase de grandeur inattendue pendant laquelle il a failli accaparer au profit de la mélitococcie, toute la pathologie de certaines régions méditerranéennes, le séro-diagnostic est passé par une phase de décadence, dont il a quelque peine à se relever de nos jours ». (H. Roger).

Cette remarque de Roger mérite d'être discutée.

Il fut un temps où comme pour toutes les nouveautés médicales, beaucoup de médecins du littoral méditerranéen, furent appelés à croire à l'existence de nombreux cas de fièvre méditerranéenne; parce qu'ils basaient leur diagnostic sur des séro-réactions faites avec le melitensis à un taux extrêmement bas. On a publié des observations de fièvre méditerranéenne où le diagnostic a été basé sur des pouvoirs agglutinants de 1 pour 10.

La lecture attentive de ces mêmes observations permet

à un clinicien averti de se rendre compte que ces cas ont été faussement étiquetés fièvre de Malte. C'est ainsi que Ch. Nicolle après avoir considéré comme complètement positives les réactions à 1 pour 30 a été amené à la pousser à 1 pour 50, puis à 1 pour 100, estimant que ce taux pouvait être considéré comme suffisamment probant.

Il nous a été donné de relever dans les archives de l'Institut Pasteur de Tunis de 1908, des observations cliniques de fièvre méditerranéenne irréfutables parce que le diagnostic a été établi, par le Dr Hayat, grâce à des séro-réactions poussées à un taux allant de 1 pour 500 à 1 pour 2.000.

L'essentiel est d'établir un taux minimum, comme on a dû le faire pour la séro-réaction appliquée à d'autres affections, par exemple la dysenterie bacillaire, et même la fièvre typhoïde. Nous pouvons maintenant adopter comme taux minimum 1 pour 150.

Roger a donc certainement dépassé sa pensée en parlant de la décadence de cette méthode de laboratoire qui, répétons-le, garde sa valeur, tant que les médecins s'abstiendront de considérer comme positives, les agglutinations trop faibles.

L'exemple du typhus exanthématique confirme ce que nous venons d'avancer. Voilà une infection qui donne au sang des malades qui en sont atteints, un certain pouvoir agglutinant vis-à-vis du melitensis. Mais ce pouvoir agglutinant ne dépasse pas 1 pour 30.

On a cité des cas mal définis de fièvre indéterminée, dans lesquels, on a trouvé un pouvoir agglutinant vis-à-vis du melitensis. Or l'évolution de ces maladies a démontré, qu'il s'agissait de fièvre prétuberculeuse. Enquête faite, la séro-agglutination de Wright n'a été positive, dans ces cas, qu'à un taux toujours inférieur à 1 pour 50.

Par conséquent, la séro-réaction de Wright reste spécifique de la fièvre méditerranéenne, pourvu qu'on mette à la base de l'épreuve de l'agglutination un pourcentage assez élevé. Personnellement, nous avons adopté le taux de 1 pour 150.

Néanmoins, cette méthode a des inconvénients; elle exige une prise de sang, elle exige surtout un laboratoire avec des cultures de melitensis toujours prêtes.

Faut-il rappeler que le laboratoire doit toujours avoir à sa disposition un certain nombre de variétés de ce microbe: comme l'ont fait remarquer Ch. Nicolle et Burnet, le sérum qui agglutine tel melitensis n'agglutine pas tel autre; dans d'autres cas, le sérum n'agglutine que le microbe infectant du malade même, de sorte que, si un sérum n'agglutine pas le ou les échantillons qu'on a en mains, on n'est pas en droit de conclure qu'il n'agglutinerait pas une autre souche de melitensis.

Ces faits expliquent, pourquoi dans des cas indiscutables de fièvre de Malte, la séro-réaction demeure obstinément négative, au grand désespoir du clinicien. La proposition de ces cas serait assez élevée, au moins 20 p. 100 d'après Burnet.

La séro-réaction présente un autre caractère qu'elle partage avec la séro-réaction de Widal: beaucoup de malades ayant eu quelque temps auparavant la fièvre méditerranéenne continuent pendant une période d'une durée difficile à déterminer, à présenter un certain pouvoir agglutinant vis-à-vis du melitensis.

Ponction de la Rate

La ponction de la rate préconisée par Bruce, Nicolle, Manoussos, Durand (De Cottes) a permis à ces auteurs d'isoler le micrococcus mélitensis.

« La ponction de la rate, dit Sergent, permet d'isoler avec une sûreté particulière, le microcoque pendant les accidents fébriles. Le danger de ces ponctions n'est pas très grand, si le malade garde le repos au lit, et si on a la précaution de faire suspendre la respiration du malade pendant la petite opération. La rate dépasse presque toujours le rebord des fausses cotes. »

C'est par une ponction de la rate d'un malade du Dr Triolo, de Tunis, que Nicolle isola pour la première fois en Tunisie le micrococcus melitensis. Cette opération fut répétée par lui chez deux autres malades du Dr Hayat en 1905, pour confirmer la spécificité de la séro-réaction de Wright.

Mais cette opération n'est pas à conseiller en pratique : étant donné la difficulté qu'il y a à distinguer la fièvre typhoïde de la fièvre de Malte surtout au cours de la première onde, étant donné la mollesse de la rate dans les éberthémies et la facilité avec laquelle se produisent, dans ces cas, les hémorragies, qui peuvent être abondantes, il y a lieu de déconseiller cette méthode.

Intradermo-réaction de Burnet

Nous sommes heureusement en possession à l'heure actuelle, d'une épreuve qui semble destinée à entrer dans le domaine de la pratique courante. La rapidité et la sûreté de ses résultats en font un élément de diagnostic de premier ordre. Nous voulons parler de l'intradermo-réaction de Burnet.

Celle-ci, en effet, est très rarement en défaut. Un résultat franchement positif donne la certitude absolue, que l'infection mélitococcique est en cause.

Tous les praticiens ont intérêt à connaître cette mé-

thode. Car la mélitococcie n'est plus une maladie spéciale à certains pays où à certains climats, elle tend de plus en plus à prendre de l'extension, à sortir du cadre de la pathologie exotique. Comme nous l'avons vu dans un précédent chapitre, elle n'a cessé de progresser et de gagner du terrain.

Il y a lieu de prévoir que cette affection pourra constituer demain un danger beaucoup plus répandu qu'aujourd'hui; selon l'expression suggestive de Ch. Nicolle, la fièvre méditerranéenne apparaît comme une « maladie d'avenir ».

« La mélitococcie est une maladie qui est en train d'évoluer, elle a tendance à devenir chronique, c'est une maladie qui plus tard deviendra par ses localisations et sa chronicité, une maladie des plus fréquentes et des plus tenaces. » (Ch. Nicolle).

Dans un même pays, les statistiques nous montrent que les cas se sont multipliés en quelques années.

Ainsi le nombre des cas humains de la fièvre méditerranéenne, pour ne parler que des cas connus de l'Institut Pasteur de Tunis par le séro-diagnostic, après avoir baissé de 1912 à 1915 est en 1921-22, plus grand qu'il n'a jamais été.

1905 — 40	1912 — 23
1909 — 46	1913 — 14
1910 — 52	1914 — 7
1911 — 63	1915 — 40

1921 — 138

Et 43 cas pour les cent trente premiers jours de l'année 1922.

V

REINFECTIONS A MELITENSIS EXPERIENCES DE BURNET

Avant d'entreprendre l'étude de l'intradermo-réaction et d'exposer un certain nombre d'observations, qui s'y rapportent; il nous semble nécessaire de relater les expériences de réinoculation faites par Burnet dans la fièvre méditerranéenne. Expériences qui ont conduit à la découverte du moyen précieux de diagnostic dont nous disposons actuellement.

« L'étude de l'infection expérimentale à mélitensis chez le cobaye, nous avait donné la notion d'une maladie chronique, qui installe des foyers microbiens dans les ganglions lymphatiques, la rate et la moelle des os, produit des abcès, des granulations, des arthrites comparables à des tumeurs blanches et imprègne profondément l'organisme. L'idée d'une analogie avec l'infection tuberculeuse se présente à l'esprit. On ne peut manquer de se demander quels peuvent être les phénomènes qui accompagnent une réinfection dans la maladie expérimentale du cobaye et dans la fièvre méditerranéenne de l'homme. » (Burnet).

M. Burnet pratique la première expérience de réinfection sur lui-même, alors qu'il était en convalescence d'une fièvre méditerranéenne qui avait duré environ trois mois. La fièvre était tombée depuis cinq semaines.

L'injection intradermique de 1/10 de centimètre cube d'une suspension (neuf cent millions de germes au centimètre cube) de melitensis a produit les phénomènes suivants:

Réaction générale: vers la sixième heure, frisson, fièvre, sensation de courbature: ensuite céphalée et insomnie. Au bout de 20 heures, tout était rentré dans l'ordre. Il est à noter, dit Burnet, que cette inoculation faite avec des microbes vivants, n'a pas causé de récidive de la fièvre méditerranéenne.

Réaction locale: réaction nette dès la sixième heure; au point d'inoculation, une petite tache violacée, ecchymotique; autour, de la rougeur, et surtout de l'œdème. La réaction était encore très visible vers la soixante-douzième heure. Le huitième jour, il restait une sorte de pustule comparable à une pustule vaccinale d'une quinzaine de jours. Cette pustule centrale contenait un pus assez épais et filant. Elle persista vingt jours. Aux sixième, neuvième et vingtième jours, l'ensemencement de ce pus donna de nombreuses colonies de melitensis.

Trois jours après, furent faites deux inoculations intradermiques: 1° de la même quantité de melitensis tués par une minute d'ébullition; 2° d'une quantité équivalente d'un mélange de plusieurs souches de staphylocoques.

La réaction générale fut, cette fois, insignifiante. Localement, les melitensis morts provoquèrent une réaction cutanée aussi nette (œdème, rougeur) et aussi étendue que les microbes vivants. Les staphylocoques ne provoquèrent qu'une réaction tardive (vers la trentième heure) plus petite, avec rougeur, mais sans œdème.

Il se forma une petite pustule stérile qui dura une dizaine de jours.

Dans la suite, Burnet constata qu'un liquide où avaient

macéré des melitensis (macération de quatre jours à 50° dans de l'eau glycérinée à 2 % stérilisée ensuite à 75°), liquide à peu près débarrassé de microbes, donnait une réaction tout à fait semblable à celles qui ont été décrites.

Enfin, il constata que le filtrat, sur bougie Chamberland, d'une culture d'une douzaine de jours de melitensis en bouillon ordinaire, injecté dans le derme à la dose de 1/10 de centimètre cube, provoquait chez les sujets atteints de fièvre méditerranéenne une réaction typique, caractérisée par de l'œdème, de la rougeur et une légère douleur.

Il y avait lieu de croire à la possibilité d'un diagnostic de la fièvre méditerranéenne par inoculation intradermique de filtrat.

Les phénomènes sont les mêmes chez le cobaye que chez l'homme; chez le cobaye, on peut les étudier en réinjectant des doses aussi fortes que l'on veut.

Avec le filtrat de cultures, on provoque chez le cobaye infecté des réactions tout à fait identiques à celles de l'homme. Mais, comme vis-à-vis de la tuberculine, la sensibilité du cobaye est beaucoup moins grande que celle de l'homme.

De là, les faits que Burnet expose:

« On ne peut méconnaître dans ces premières expériences une analogie frappante avec les expériences classiques sur la tuberculose et la tuberculine. Signalons, dès maintenant, une différence qui, au point de vue de la médecine pratique, est tout à l'avantage de l'intradermo-réaction au melitensis: c'est qu'en matière de tuberculose, la réaction est un signe d'infection, qui persiste une fois établi, même en l'absence de maladie au sens clinique du mot, parce que l'infection elle-même persiste pendant un temps indéfini. En matière de fièvre méditerranéenne, la réaction cesse d'exister un certain temps après la fin de la maladie,

sans doute lorsque l'infection elle-même a cessé. Elle permet un diagnostic actuel de la fièvre méditerranéenne en cours, et, pendant la convalescence et un temps plus ou moins long après la fin de la maladie elle permet un diagnostic rétrospectif. »

VI

PREPARATION DU FILTRAT PROPRIETES — TECHNIQUE

Le liquide employé pour l'intradermo-réaction est obtenu par filtration sur bougie de porcelaine d'une culture en bouillon. Le bouillon ordinaire des laboratoires convient parfaitement. Il va sans dire que le filtrat est contrôlé au point de vue de sa stérilité. On s'assure principalement, par un ensemencement large en bouillon, suivi, au bout de quatre jours, de repiquage de ce bouillon sur gélose, que le filtrat est exempt de melitensis.

Le bouillon est actif dès le huitième jour de la culture. Burnet recommande d'employer, dans la pratique de l'intradermo-réaction, le filtrat de cultures de quinze à vingt jours.

La technique est exactement celle de l'intradermo-réaction à la tuberculine; elle consiste à injecter dans le derme 1/10 à 1/20 de centimètre cube de filtrat.

La meilleure région est la face antérieure du bras, à 10 centimètres environ au-dessus du pli du coude.

Cette inoculation est inoffensive, elle n'influe pas sur l'état général, ne modifie en rien la marche de la maladie. Si elle la modifie, ce ne peut être que dans le même sens qu'une inoculation de vaccinothérapie.

Chez le malade atteint de fièvre méditerranéenne, la

réaction locale est nette, d'une façon générale, dès la sixième heure. Elle peut quelquefois apparaître tardivement (comme chez les malades des observations IX et XXII), vers la quinzième et la vingtième heures.

Les signes caractérisant cette réaction sont, par ordre d'importance : 1° l'œdème ; 2° la douleur ; 3° la rougeur.

Ce dernier signe peut quelquefois manquer ; s'il existe seul, il faut n'y attacher aucune importance et considérer de fait la réaction comme négative.

Lorsque la réaction est bien franche, on constate autour du point inoculé une légère surélévation de peau, ronde ou ovale, avec limite nette en bourrelet très adouci, de 4 à 6 centimètres de diamètre. « L'ensemble présente l'aspect très légèrement convexe d'un verre d'une montre. »

Ce signe a une réelle valeur et fixe le diagnostic.

Chaque sujet réagit selon la nature de sa peau. Il y a des peaux blanches où l'œdème s'allie avec une rougeur très vive ; dans de pareils cas, nous avons remarqué, avec Masselot et Hayat, que la rougeur disparaissait au moment de la rémission de la fièvre et réappparaissait lorsque celle-ci remontait. Il y a des peaux brunes, où l'œdème produit plutôt une tache blanche, moins colorée que la peau environnante. Il y a des peaux mates, où l'ovale de la réaction apparaît avec une légère pigmentation brune.

En tenant compte des différents modes selon lesquels l'œdème et la rougeur s'allient sur différentes peaux, on peut dire qu'il existe une réaction blanche, une réaction brune et une réaction rouge.

Si une partie du filtrat inoculé pénètre dans le tissu sous-cutané, on observe encore un résultat, à condition que la quantité inoculée soit suffisante. Il suffit de 1/4 de cen-

timètre cube dans le tissu cutané pour provoquer un œdème assez massif, accompagné d'endolorissement.

Avec un centimètre cube, on provoquerait un œdème massif durcissant toute la région sous la peau non modifiée.

Exceptionnellement, l'œdème peut s'étendre à une très notable partie du bras.

Chez un petit nombre de sujets (la proportion ne dépasse pas 8/100), la réaction est faible. Si l'on n'a pas encore l'habitude de l'observer, on peut concevoir un doute. Le meilleur moyen d'éviter le doute consiste à faire une inoculation de contrôle avec du bouillon ordinaire, et de faire les deux inoculations avec une quantité juste suffisante (une goutte). On appréciera le degré d'œdème à l'épaisseur du pli de la peau. La réaction peut être encore faible au début de la maladie : elle est si inoffensive, qu'on pourra la recommencer.

Nous l'avons vue faible aussi chez des sujets infectés depuis plusieurs semaines, mais assez débiles, à peau sèche et deshydratée.

VII

OBSERVATIONS

Cas positifs

En Tunisie, on trouve un nombre assez considérable de cas de fièvre méditerranéenne; aussi nous a-t-il été facile de recueillir, en deux ans, un nombre assez important d'observations, démontrant la valeur incontestable de cette méthode. Nous n'avons retenu que les cas qui nous paraissaient les plus intéressants.

Dans les *Archives de l'Institut Pasteur de l'Afrique du Nord*, tome II, année 1922, nous trouvons 54 cas de mélitococcie, observés par Burnet, où l'intradermo-réaction a été positive.

Sur 54 cas, 9, c'est-à-dire 16 %, n'avaient pas de pouvoir agglutinant.

Sur 10 hémocultures pratiquées, 8 étaient négatives.

La réaction la plus précoce a été obtenue au septième jour, autant qu'on peut déterminer le début clinique de la maladie (cas 16), puis aux huitième et onzième jours (cas 15, 7). Pour qu'un malade atteint de fièvre méditerranéenne appelle le médecin aux tout premiers jours de la maladie, il faut que la fièvre soit élevée et que le malade se sente très abattu: ce n'est pas toujours le cas dans la fièvre méditerranéenne au début.

Les cas 16, 14, 27 de Burnet indiquent que l'intradermo-réaction peut être plus précoce que la réaction agglutinante.

Observation I

(Personnelle)

L. E..., 38 ans, fille publique de Sfax, entre le 31 janvier 1924 à l'Hôpital civil français, pour être mise en observation, dans le pavillon des maladies mentales (Service du docteur Gerard). Le certificat d'internement portait le diagnostic de « *delirium tremens* ».

En dehors des troubles de l'ordre mental qu'elle présente à son entrée à l'hôpital (confusion dans les idées, hallucinations, délire), la malade a de la fièvre dépassant 40°, de la congestion de tout le poumon droit et de la base du poumon gauche, et une grosse rate.

A part l'éthylisme, il est impossible de recueillir d'autres renseignements exacts sur ses antécédents personnels; son Wassermann est positif dans le sang.

Sa température se maintient en plateau aux environs de 39°, elle tousse et elle crache. Plusieurs examens de crachats sont négatifs.

Du 9 au 12 février, injections de quinine sans résultats. Le 16 février, la malade ne présente plus aucun symptôme pulmonaire; elle continue à faire de la température et à avoir des sueurs profuses nocturnes.

Le séro-diagnostic est *négatif* pour l'Eberth, le para A, le para B et pour le melitensis. Présence d'albumine dans les urines — 0 gr. 51 d'urée par litre de sang.

Le 25 février, la malade accuse de fortes douleurs au genou gauche. On constate une tuméfaction de l'article, très sensible au palper; elle signale en outre des pertes abondantes et des douleurs au bas ventre. L'examen des organes génitaux ne révèle rien de particulier. Absence de gonocoques dans les sécrétions vaginales et utérines. (examen pratiqué à plusieurs reprises).

Trois jours après, les douleurs du genou gauche disparaissent, ainsi que le gonflement articulaire.

Le 2 mars, la malade accuse de violentes douleurs au niveau de l'articulation sacro-iliaque gauche et pendant une trentaine de jours, ces douleurs domineront la scène avec la température qui prend une forme rémittente. Son état général s'altère de plus en plus, le visage est angoissé, les traits tirés, le nez pincé; on observe un léger ballonnement du ventre, douleur appendiculaire sans défense de la paroi, le pouls est assez rapide, aux environs de 100. Constipation, pas de vomissements.

Au niveau de l'articulation sacro-iliaque gauche, nous notons de la chaleur locale, une rougeur vive et un gonflement de l'articulation avec œdème des tissus périarticulaires. La peau est lisse et luisante, la douleur est d'une acuité extrême, arrache des cris à la malade dès qu'elle essaye de faire un mouvement; elle reste couchée sur le décubitus latéral droit.

La malade ne tousse plus, elle ne présente aucun signe d'auscultation pulmonaire; la radioscopie thoracique est négative, tachycardie, pas de bruits surajoutés au cœur. La température ne cède à aucun antithermique, la rate est toujours perceptible, on observe des tâches pétéchiales aux membres inférieurs.

Le 14 mars, nous pratiquons une intradermo-réaction de Burnet avec le contrôle de l'intradermo-témoin au bouillon simple. Six heures après, nous constatons autour du point d'inoculation du filtrat, un œdème d'environ 5 centimètres de diamètre avec limite nette en bourrelet, très douloureux et une légère rougeur, qui persiste 48 heures environ. L'intradermo-témoin est négative.

Le 17 mars, le séro-diagnostic de Wright, pratiqué à l'Institut Pasteur de Tunis, est négatif le séro-diagnostic de Widal est négatif; l'hémoculture ne donne rien. La malade continue à avoir de la fièvre; la courbe thermique présente de plus amples oscillations, de 38°2 à 40° en moyenne. La cuti-réaction à la tuberculine est négative.

Le 20 mars, nous pratiquons, au moment où la malade a une température de 40°:

Une ponction de la rate, en ayant soin d'ensemencer le sang prélevé dans deux tubes de gélose;

Une ponction de l'articulation sacro-iliaque gauche;

Une prise de sang pour le séro-diagnostic et pour une nouvelle hémoculture.

Les différents examens sont pratiqués obligeamment par M. Burnet, qui nous communique quelques jours plus tard les résultats suivants:

Séro-diagnostic de Wright positif à 1/200;

Ponction de la rate: dans un des deux tubes, sept colonies de Micrococcus-melitensis;

Ponction articulaire : rien;

Hémoculture *positive:* culture de Micrococcus-melitensis; la nature de germes recueillis est vérifiée par le fait qu'il est agglutiné par un sérum anti-melitensis connu.

En somme, nous nous trouvons en présence d'un cas très complexe où plusieurs diagnostics pouvaient être envisagés au cours de l'évolution de la maladie.

Au début, la congestion pulmonaire ne pouvait seule être mise en cause pour expliquer la persistance d'une température élevée. Nous avons pu éliminer le paludisme et la fièvre typhoïde, grâce à l'épreuve quinique et aux différentes recherches successives et négatives de laboratoire demandées pour ces deux affections.

L'état d'abattement, l'asthénie très marquée, l'amaigrissement rapide, les sueurs profuses nocturnes et, malgré l'absence des signes stéthacoustiques et des examens négatifs de crachats, nous avions pensé à une tuberculose aiguë.

A un moment donné, le gonocoque pouvait être incriminé pour expliquer l'étiologie de l'arthrite du genou; l'examen sur lames des sécrétions vaginales a été plusieurs fois négatif; le rhumatisme articulaire aigu était éliminé par une épreuve thérapeutique à doses massives de salicylate de soude.

L'apparition soudaine de l'arthrite sacro-iliaque nous

fit penser à la mélitococcie. L'intradermo de Burnet nous donna la certitude du diagnostic.

Dans ce cas incontestable de fièvre de Malte, nous avons mis à l'épreuve tous les procédés de diagnostic dont nous disposons, pour déterminer la mélitococcie.

Le séro-diagnostic de Wright, pratiqué à trois reprises différentes, n'a été positif qu'une seule fois, à un taux de 1/200.

L'hémoculture, une fois positive, une fois négative.

La réaction cutanée n'a pas été en défaut; celle-ci, renouvelée le 7 avril, donna les mêmes résultats que la première fois.

Il est naturel, qu'en présence de pareils résultats, nous puissions considérer l'intradermo-réaction de Burnet comme étant un moyen de diagnostic plus constant, plus fidèle que le séro-diagnostic et l'hémoculture.

La ponction de la rate, exceptionnellement pratiquée dans ce cas, et l'hémoculture, nous ont donné la certitude du diagnostic et nous ont servi de moyen de contrôle pour les autres épreuves.

La malade a été traitée par la vaccinothérapie (vaccins B., abortus) sans résultats.

Observation II

Sur une ostéite suppurée à micrococcus melitensis chez un sujet convalescent de fièvre méditerranéenne

(Observation communiquée à la Société de Chirurgie, le 19 mars 1923, par MM. Et. Burnet, Brun et Bonan)

L'extension de la fièvre ondulante, disent ces auteurs, en diverses parties du monde, jusque dans les zones tempérées, justifie l'importance que lui accordent aujourd'hui

la médecine et l'hygiène. Si la maladie continue à se répandre, elle s'imposera à l'attention, non seulement de la médecine, mais aussi de la chirurgie.

L'étude de la fièvre ondulante comporte, en effet, un chapitre chirurgical, qui traite de ses complications: orchite, arhrites et lésions osseuses.

C'est à ce chapitre, qui est encore peu étendu, parce que l'attention n'a pas encore été assez éveillée et que beaucoup de faits ont dû passer inaperçus, que nous désirons apporter une contribution, en relatant un cas de suppuration à point de départ osseux, observé au cours de la convalescence d'une fièvre méditerranéenne.

M. X..., âgée de 44 ans, a toujours vécu à Tunis, où l'on compte bon an ou mal an, pour une population de 160.000 habitants, environ 300 cas de fièvre méditerranéenne; Toute sa vie elle a consommé du lait de chèvre, qu'elle ne faisait jamais bouillir.

A l'âge de 17 ans, elle a eu une maladie fébrile qui a duré environ six mois, sur laquelle nous ne possédons aucun renseignement de laboratoire, et qui a été probablement une fièvre ondulante. De 20 à 23 ans, elle a eu deux enfants; quelques temps après, un avortement au troisième mois, en 1904 (il y a 19 ans), nouvelle affection fébrile, d'une durée de quinze mois. Deux ans après le début de cette phase fébrile, elle a eu sans cause apparente, un avortement au quatrième mois, et un nouvel avortement au quatrième mois ,deux ans après le précédent; soit, trois avortements dans l'espace de cinq ans.

En 1911, son fils, qui consommait comme elle du lait de chèvre non bouilli, a eu la fièvre méditerranéenne, prouvée par une hémoculture positive, malgré une séro-réaction négative.

En 1923, M. X..., a, pour la troisième fois de sa vie, une maladie fébrile dont les symptômes sont nettement ceux de la fièvre méditerranéenne; elle refuse de se laisser prélever du sang pour le séro-diagnostic, mais elle est observée par un excellent médecin qui est de sa famille, et à qui cette maladie tunisienne est familière. Aucun symptôme alarmant; la malade ne s'est alitée qu'une dizaine de jours. L'état fébrile a duré environ deux mois.

Six semaines après la fin de la fièvre, elle s'aperçoit de l'existence d'une petite tumeur située au milieu du bord gauche du sternum, dans le cinquième espace intercostal : tumeur arrondie, de la grosseur d'une noisette, légèrement douloureuse à la pression, certains mouvements suscitent des tiraillements et une douleur appréciable.

Six semaines après cette constatation, une épreuve radiographique est prise, mais elle ne donne aucun renseignement sur la tumeur.

La tumeur est opérée deux mois environ après qu'elle a été constatée pour la première fois.

L'opération a lieu le 28 janvier 1924, sous anesthésie générale à l'éther. Incision de 5 cm. parallèle au cinquième espace intercostal gauche et commençant au bord du sternum.

Au dessous des faisceaux sternaux du muscle grand pectoral, on trouve une tumeur fluctuante de forme arrondie du volume d'une noisette. Par son bord interne, cette tumeur semble en partie incrustée dans le sternum ; en essayant de l'extirper en bloc, on en déchire les parois de la partie adhérente au sternum. Il s'écoule un pus crémeux, ressemblant à un pus d'abcès froid, sans odeur. Le bord du sternum est curetté sans que l'on trouve de séquestre ou de lésion bien nette d'ostéite. Les articulations chondro-sternales sus et sous jacentes, paraissent normales. Attouchement au chlorure de zinc. On referme la plaie par quelques crins de Florence, en laissant une petite mèche dans la partie sternale.

Le lendemain, température 38° 5 puis la température redevient à peu près normale, à partir du troisième jour.

La partie drainée de la plaie, laisse s'écouler une sérosité visqueuse abondante, puis tous les bords de la cicatrice rougissent ; on fait le troisième jour, sauter tous les points, pour ouvrir largement. Pansement quotidien à plat après avoir lavé à l'éther.

Cette plaie va désormais se comporter comme une plaie atone, la cicatrisation en sera très lente, puisqu'elle n'est pas encore achevée complétement six semaines après l'intervention.

Les parois de l'abcès sont formées de tissu cellulo-graisseux, de tissu fibreux et de faisceaux musculaires striés ; le tissu conjonctif est infiltré de cellules conjonctives jeunes, de plasmocytes et de lymphocytes. Les polynucléaires sont peu

nombreux. On remarque des néo-vaisseaux dans la lumière desquels font saillie des cellules endothéliales tuméfiées, et qui contiennent par places, un afflux de polynucléaires. L'infiltration de cellules rondes ne répond à aucune systématisation ; elle n'est pas particulièrement marquée autour des vaisseaux.

Au moment de l'opération, du pus est prélevé stérilement.

Sur les tubes de gélose ensemencés, apparaissent le quatrième jour, en culture pure, de très nombreuses colonies d'un microbe qui a tous les caractères du micrococcus melitensis, et qui est agglutiné rapidement à 1 p.300 par un serum anti-melitensis. Le microbe n'est pas agglutiné à 1 p. 50 par le propre serum de la malade, qui n'agglutine pas davantage une autre melitensis du laboratoire, cependant connu comme bien agglutinable : de telles anomalies se rencontrent dans la fièvre méditerranéenne.

Huit jours après l'opération, on fait une intradermo-réaction avec du filtrat de bouillon de culture de micrococcus melitensis. La malade réagit très violemment ; la température s'est élevée le lendemain à 39° 2. Localement, sur les bras, l'œdème et la rougeur ont été exceptionnellement forts. La malade a refusé le traitement par bactériothérapie.

Observation III

(Résumée, inédite, de MM. Burnet et Conseil)

Une femme musulmane, âgée d'environ 30 ans, ressent quelques jours avant son septième accouchement, de légers frissons et un peu de fièvre. L'accouchement se passe normalement, mais vers le sixième jour, la fièvre augmente et les jours suivants se maintient entre 38° et 40°. Rien du côté des appareils génitaux.

On pense en raison de l'absence de tout symptôme à la fièvre méditerranéenne, diagnostic confirmé aussitôt par le séro-diagnostic positif à 1/200 et l'intradermo-dermo-réaction de Burnet positive également.

La mère allaite déjà son enfant depuis plusieurs jours, et la question se pose de savoir si l'allaitement doit être continué. L'ensemencement du lait est positif pour le melitensis. L'intradermo-réaction est négative chez l'enfant.

La mère, traitée par des injections de bacilles (abortus), est complètement guérie dès la sixième injection. La suppression de l'allaitement étant rendue très délicate, par suite des conditions extérieures, on décide de continuer l'allaitement. Deux mois après, l'enfant est toujours en bonne santé.

Peut-être les nourrissons présentent-ils une certaine immunité vis-à-vis de la fièvre méditerranéenne, comme pour plusieurs maladies infectieuses.

Observation IV

Association de Mélitococcie et de Paludisme

(Personnelle)

G. D..., âgée de 40 ans, entre à l'hôpital civil français, dans le service du docteur Masselot, le 8 août 1923.

A de la fièvre, 40° 2; accuse des douleurs aux lombes et à l'épigastre. La rate est perceptible à la palpation. Deux jours après son entrée, un examen du sang sur lames, montre la présence d'hématozoaires. La malade reçoit pendant trois jours, la dose quotidienne de 1 gr. 50 de quinine en injections intra-fessières; la température baisse jusqu'à 37° 6 et remonte le lendemain à 40° 2; elle oscille, les jours suivants, entre 38° et 39° 5. Sueurs nocturnes. Aucun signe d'auscultation aux sommets.

Le 28 août, l'intradermo-réaction de Burnet est nettement positive.

Le 30 août, le séro-diagnostic de Wright est positif.

La malade est sortie guérie le 17 octobre.

Les difficultés de diagnostic sont encore accrues par l'existence de l'association du paludisme et de la fièvre méditerranéene, ainsi que le démontre cette observation. Craig, dans l'*American Journal of Medical Sciences*, janvier 1903, rapporte un cas analogue d'observation très probante basée sur la découverte des hématozoaires de Laveran dans le sang des malades et sur une séro-réaction

de Wright, qui fut positive à plusieurs reprises. Le tableau clinique a été, dans le premier stade de la maladie, celui de la malaria, et, dans la suite, celui de la fièvre ondulante.

D'autres cas ont été publiés (cas de Niclot; cas de Burnet: observation 40, *Archives de l'Institut Pasteur de l'Afrique du Nord*, tome II, année 1922).

Observation V

(Personnelle)

B. A..., âgée de 48 ans, d'origine italienne, entre à l'hôpital civil français, dans le service du Dr Masselot, le 14 juillet 1923.

Elle nous déclare, à son entrée, être malade depuis 40 jours environ, avec une température élevée, céphalalgies, vomissements et diarrhée.

A part la variole, qu'elle a eu à l'âge de 11 ans, nous ne notons rien de particulier dans ses antécédents. La malade consommait du lait de chèvre non bouilli.

Douleurs abdominales diffuses à la palpation, gros foie, grosse rate, selles diarrhéiques fréquentes (quatre à cinq par jour), s'amendant facilement après un traitement approprié. Sueurs profuses nocturnes. Congestion du sommet gauche. Température oscillant entre 38° et 39°5. Anémie. Asthénie très marquée. Tels sont les symptômes que présentait la malade pendant les premiers jours qui suivirent son entrée à l'hôpital.

Le 23 juillet. — Une intradermo-réaction de Burnet, pratiquée avec un filtrat déjà ancien, donne un résultat négatif, alors que la séro-réaction de Wright était positive au taux de 1/200.

Le 18 octobre. — Sensibilité épigastrique. Douleurs erratiques, surtout marquées aux épaules et aux genoux, pas de gonflement articulaire. Palpitation en période fébrile avec angoisse précordiale. Constipation rebelle.

Le 10 janvier 1924. — L'intradermo-réaction, pratiquée avec

un filtrat frais, donne, cette fois, une réaction nettement positive.

Le 1er mars. — La malade n'est pas encore guérie. En étalant toutes ses feuilles de température, nous nous rendons compte que la fièvre n'a eu aucun caractère fixe et unique. La malade a présenté, à des périodes diverses de la maladie, tantôt une intermittente, tantôt une rémittente, tantôt une continue et bien souvent une température folle, irrégulière, échappant à toute description schématique.

Par la suite, l'intradermo-réaction, pratiquée à quatre reprises différentes, avec le contrôle de l'intradermo-témoin au bouillon simple, a été chaque fois positive. Les réactions étaient aussi nettes que la première, ce qui indique que chez l'homme il ne se fait pas d'accoutumance à l'intradermo.

La première intradermo-réaction avait été faite, chez cette malade, avec du filtrat qui datait de plus d'un mois, non conservé à la glacière et conservé à la température ambiante, en plein été, à la température ordinaire. Il pouvait, par conséquent, être périmé.

On admet que le filtrat perd ses propriétés au bout d'un certain temps variable, selon les conditions de conservation.

Conservé au frais dans une glacière, il a été trouvé actif, après deux mois et plus.

« Pour se mettre à l'abri des inconnues qui subsistent encore dans les conditions de conservation, il y a avantage à préparer assez souvent (par exemple toutes les trois ou quatre semaines) du filtrat : un seul tube à essai, de 22×22, donne de quoi faire un nombre considérable de réactions. »

L'idéal est de pouvoir préparer un produit conservable pendant des mois, afin d'éviter des mécomptes et rendre pleinement service aux médecins exerçant loin des laboratoires.

Dans la pratique, il est recommandé d'employer du filtrat qui a été conservé pendant moins d'un mois.

***

Le Dr Hayat, dont la mémorable thèse de doctorat (Montpellier, 1903), constitue le premier travail français fait sur la fièvre méditerranéenne, nous a déclaré avoir expérimenté chez beaucoup de méditerranéens l'intradermo-réaction de Burnet et ne l'avoir jamais vue en défaut. Sur les trois observations qu'il nous communique obligeamment, deux ont trait à des intradermo-réactions, confirmées par l'hémoculture.

Observation VI

Jeune fille de 18 ans, atteinte depuis cinq mois de fièvre méditerranéenne typique, ne cédant à aucune médication. Sérodiagnostic de Wright est positif au deuxième mois, ainsi que l'intradermo-réaction de Burnet. Vers le sixième mois, en désespoir de cause, on pense à l'opportunité d'un traitement par auto-vaccin. L'hémoculture est positive pour le melitensis.

L'intradermo-réaction est renouvelée; elle réussit d'une manière très nette.

Le traitement par l'auto-vaccin ne donne aucun résultat. La fièvre continue à évoluer; la malade est envoyée en France, dans les environs de Grenoble; elle revient, au bout de quarante jours, à peu près guérie

Observation VII

Jeune fille de 20 ans, a présenté, du mois de juillet au mois de septembre 1923, une fièvre typhoïde grave, avec hémorragies intestinales, myocardite et parotidite suppurée.

Au mois de février 1924, cette jeune fille présente une fièvre

assez élevée, accompagnée des symptômes communs à toutes les infections à leur début. L'absence de troubles pulmonaires permet d'éliminer la grippe qui sévissait alors à Tunis. La fièvre typhoïde, dont elle était guérie depuis quelques mois, ne pouvait pas entrer en ligne de compte dans les diagnostics qui se présentaient.

Une hémoculture révèle l'existence du micrococcus melitensis dans le sang de la malade. Le séro-diagnostic est positif à 1/200.

On procède à une intradermo-réaction de Burnet; elle est positive en ce sens que la boursouflure du derme est très nette et se maintient pendant près de dix-huit heures.

Observation VIII

Malade âgé de 38 ans, vu avec Lemanski, atteint depuis dix ans de maladie de Basedow avec vitiligo généralisé.

Présente une fièvre assez élevée, avec douleurs articulaires dans tous les membres. Troubles digestifs, transpiration abondante et avec atteinte sérieuse de l'état général.

Après un mois et demi de maladie, on constate une congestion de la base du poumon droit. Au sommet gauche, on entend une respiration soufflante pouvant faire craindre des troubles congestifs de nature spécifique. Le malade est légèrement subictérique.

La séro-réaction de Wright est négative le premier mois. On se demande s'il ne s'agit pas de tuberculose avec pseudo-rhumatisme.

Quelque temps après, l'intradermo-réaction de Burnet est pratiquée; elle se montre nettement positive.

L'évolution de l'affection a démontré dans la suite qu'il s'agit bien de fièvre méditerranéenne.

On resta dans l'expectative; la fièvre suivit son cours habituel, irrégulier, « capricieux », très long.

Au mois de juin, le malade est examiné à la radio: poumons et médiastin tout à fait normaux, état général meilleur. Il passe un mois à la Bourboule et revient totalement guéri.

Revu depuis, il ne présente rien à l'auscultation des poumons.

Observation IX

(Conseil et Appietto)

Sujet musulman, âgé d'environ 35 ans, soigné au début pour fièvre typhoïde. Rien à noter comme maladies dans ses antécédents.

Présente, pendant les premiers jours de sa maladie, de la torpeur, une température oscillant entre 39 et 40°, des sueurs nocturnes, des douleurs erratiques, de la courbature, de la constipation. Pas de signes pulmonaires. Rate non perceptible. Foie normal.

Le séro-diagnostic est positif à 1/200 pour le melitensis.

L'intradermo-réaction, pratiquée le 22 avril, est positive. La réaction locale apparaît tardivement, vingt heures après l'injection intradermique du filtrat, et persiste trente heures environ.

On traite le malade par le vaccin (B. abortus) ; la température tombe à la normale au bout de la quatrième injection.

Durée de la maladie : deux mois.

Le malade consommait du lait de chèvre non bouilli.

Observation X

Sfez et Appietto

S..., âgée de 32 ans, a de la fièvre depuis le début de novembre 1923. Etat général médiocre, sensation de courbature généralisée, sueurs nocturnes, anémie intense, asthénie profonde.

Nous ne notons rien de particulier dans ses antécédents. Pas de signes d'auscultation aux poumons. La malade ne tousse pas et ne crache pas. Pas d'anorexie, pas de troubles dyspeptiques, selles normales. Douleurs vagues à l'épigastre, mais pas constantes. Le cœur est normal. Pouls rapide, aux environs de 100. La rate est perceptible à la palpation. Foie normal.

La séro-réaction de Wright, pratiquée à l'Institut Pasteur de Tunis, est positive.

Une intradermo-réaction de Burnet, pratiquée le 6 février, est nettement positive.

Le 15 mars, la malade n'est pas encore guérie. Caractère de la courbe : ondulante.

Elle consommait du lait de chèvre non bouilli.

Observation XI

(Sfez)

C..., 36 ans, vue six mois après le début de la maladie. Pendant les premiers mois, le séro-diagnostic de Wright, pratiqué à deux reprises différentes, a été chaque fois négatif.

Au moment où la malade a été vue par nous, la température oscillait entre 38 et 39°. Elle présentait une hypertrophie du foie ; il existait une douleur hépatique, par moments paroxystique, qui irradiait dans le dos et l'épaule droite. Selles fréquentes, diarrhéiques. Pensant à un abcès amibien, le traitement par l'émétine fut pratiqué sans résultat. L'examen des selles était négatif.

L'intradermo-réaction de Burnet a été positive.

Le séro-diagnostic de Wright, pratiqué à l'Institut Pasteur, a été positif à 1/150.

Traitée par le docteur Burnet, la malade reçoit trois injections intraveineuses de vaccins bacillus abortus). Grosse réaction ; température à 40°.

On recommande le changement d'air. Guérison. Durée de la maladie : huit mois. Fièvre oscillante.

Observation XII

(Sfez)

Z..., 60 ans, habitant à la Goulette. Température oscillant entre 38°5 et 39°5, sueurs profuses, douleurs articulaires. Grosse rate, poussée congestive au sommet droit ; on pensait à une tuberculose pulmonaire chronique au début ; l'examen des crachats, pratiqué à différentes reprises, a toujours été négatif.

L'intradermo-réaction de Burnet est positive.

Le séro-diagnostic de Wright, pratiqué à l'Institut Pasteur, est positif.

On essaie la vaccinothérapie, qui ne donne aucun résultat. Vaccins antiméditerranéens A et B; ensuite, injections intraveineuses de vaccins (B. abortus).

Fièvre oscillante. Durée : sept mois.

Observation XIII

(Sfez)

G..., 24 ans. Vu pour la première fois le 6 octobre 1922, nous dit avoir de la fièvre depuis quinze jours environ; température élevée le soir, avec légère rémission matinale, sueurs nocturnes, arthralgies. Présente des abcès multiples de l'aisselle et des cuisses. Après incisions, continue à avoir de la fièvre.

Deux intradermo-réactions de Burnet, pratiquées à quelques jours d'intervalle, sont toutes les deux positives.

Le malade ne tousse pas. Aucun signe d'auscultation aux poumons. Pas de troubles gastro-intestinaux. Durée de la maladie : trois mois. Fièvre ondulante.

La séro-réaction n'a pas été pratiquée.

Le malade buvait du lait de chèvre non bouilli.

Rien à noter dans ses antécédents personnels et héréditaires.

Observation XIV

(Apietto, Baugas)

C. C..., 26 ans, entre le 17 mars 1923 à l'hôpital civil français, dans le service du docteur Masselot. Elle nous déclare être malade depuis un mois : sensations de courbature, fièvre vespérale, sueurs profuses nocturnes, amaigrissement notable (6 kilos), asthénie profonde.

Mise en observation : La malade est apyrétique pendant les premiers jours qui suivent son entrée.

Le 21 mars, température 38°2; la malade tousse et crache.

Auscultation des poumons: rudesse respiratoire de la fosse sus-épineuse droite, avec léger retentissement de la voix et de la toux. Examen des crachats négatif; radioscopie pulmonaire normale.

Le 26 mars, la malade continue à avoir de la fièvre: température oscillant entre 37°5 et 39°; arthralgies scapulo-humérales, frissons, pouls rapide, aux environs de 120, même en période d'apyrexie relative; la rate est perceptible et douloureuse. Le foie n'est pas augmenté de volume; un nouvel examen de crachats est négatif.

Un séro-diagnostic pratiqué à l'Institut Pasteur est négatif pour le T. A. B. et le melitensis. Cependant, l'intradermo-réaction de Burnet est nettement positive. Celle-ci, renouvelée le 5 avril, donne les mêmes résultats. La séro-réaction de Wright est encore négative.

Le 17 avril, la fièvre n'a pas baissé; la malade se plaint de douleurs erratiques, prédominantes aux deux articulations tibio-tarsiennes et au genou droit. Elle ne tousse plus. Une nouvelle radioscopie thoracique est négative. La séro-réaction de Wright, pratiquée à l'Institut Pasteur, est positive à 1/200.

En résumé, en lisant la courbe de température du 20 mars au 18 avril, nous observons que celle-ci n'a eu aucun caractère fixe. Elle a été folle, déroutante, « capricieuse ». Recherché à trois reprises différentes, le pouvoir agglutinant du sérum n'a été positif qu'une seule fois; il a été tardif. La réaction de Burnet s'est montrée plus fidèle et plus précoce.

Observation XV

(Bemmussa. — *Revue Tunisienne des Sciences Médicales*, avril 1923)

Il s'agit d'une malade âgée de 18 ans; ses antécédents héréditaires sont nettement tuberculeux. Les antécédents personnels présentent quelques maladies de l'enfance. Il y a un mois et demi, elle fut alitée pendant près d'un mois pour une affection fébrile indéterminée; elle ne présentait à ce moment-là, aux recherches cliniques et de laboratoire, rien qui puisse asseoir un diagnostic précis.

Le 2 novembre 1922, la malade commence à avoir un peu de température, quelques vagues courbatures et rien d'autre. Le 5, la température monte à 39° et l'examen clinique ne note qu'un léger ballonnement du ventre et de la constipation. Elle fut laissée en observation quelques jours. La courbe après un léger fléchissement des maximums à 38° et des minimums à 37°, remonte aux environs de 39° le 14 novembre, pour redescendre ensuite et remonter suivant une double ondulation. Le pouls suit relativement la température dans son ascension. L'examen des différents appareils est toujours négatif. La constipation est corrigée par quelques médicaments. La tension 12-6 (Vaquez) est assez faible. Le 24, un séro diagnostic fut négatif partout. La recherche d'hématozoaires est négative.

Après une petite ondulation entre le 20 et le 24, la température recommence à monter en lysis assez régulier.

Le pouls, toujours hypotendu, suit la température, et l'examen du cœur révèle un premier bruit éteint, plus éteint à la pointe qu'à la base. Le cœur n'est pas augmenté de volume.

Le 26, les symptômes s'aggravent, le tableau clinique change.

Pendant quinze jours, la maladie évolue comme une infection grave ; l'état général est franchement mauvais, la malade est très asthénique, facies subictérique, température en plateau entre 39° et 40° ; pas d'amaigrissement notable.

Au cœur, souffle d'abord léger, puis de plus en plus fort et enfin rude, méso-systolique et systolique se propageant vers la base et siégeant dans la région pré-cardiaque, tachycardie dans les environs de 140. Tuméfaction de la rate. De l'albumine en quantité assez notable : 0,89 par litre d'urine. L'appareil digestif est normal, pas de gargouillements dans la fosse iliaque droite. Les autres appareils, respiratoire et nerveux ne présentent rien de particulier.

L'hémoculture est négative.

L'intradermo-réaction de Burnet est nettement positive. Huit heures après la piqûre, commence à apparaître et se maintient jusqu'au lendemain un cercle, grand comme une pièce de 5 francs, d'œdème du derme, cercle dont le point d'inoculation est le centre, la circonférence est nettement délimitée, la teinte est blanc-jaunâtre. Le tout est légèrement douloureux.

La cuti-réaction à la tuberculine est négative.

Le 8 décembre, la température redescend et la maladie évolue favorablement vers la guérison, non sans faire une nouvelle onde de température qui dure jusqu'au 17 décembre. Le souffle diminue d'intensité et d'étendue. La tachycardie est le symptôme le plus long à disparaître. Le pouls persiste à se maintenir entre 100 et 120, même quand la température est à 36°. Il faut arriver jusqu'aux environs du 10 janvier pour voir disparaître la tachycardie.

Une deuxième intradermo a été pratiquée par Burnet sur la malade apyrétique depuis deux mois; elle a été positive.

Par contre un dernier séro tardif fut encore négatif.

La courbe ondulante typique, la guérison, l'intradermo deux fois positive, l'absence de symptômes en dehors des signes stéthoscopiques de l'endocardite, permettent de penser que la malade a fait une fièvre méditerranéenne.

Observation XVI

(Benmussa)

L... Asthmatique depuis un an (asthme bronchite), présente à un moment donné une congestion du poumon droit, température élevée, oscillant entre 38° et 39°5, arthralgies, sueurs nocturnes. Etat pulmonaire sensiblement amélioré au bout de quelques jours, continue malgré cela à faire de la température.

Le séro-diagnostic est positif pour le melitensis à 1/200.

L'intradermo réaction de Burnet est positive, l'intradermo témoin est négative. L'œdème apparaît nettement au bout de six heures, a les dimensions d'une pièce de deux francs, limite en bourrelet, rougeur, persiste plus de vingt-quatre heures.

Une deuxième intradermo, pratiquée dix jours après donne les mêmes résultats.

La maladie a évolué pendant six mois; température oscillante.

Observation XVII

(Benmussa)

H..., 40 ans. Présente un syndrome d'insuffisance surrénale complet, pris à Paris pour une maladie d'Addison; il s'agit d'une mélitococcie.

Séro-diagnostic de Wright positif.
L'intradermo-réaction de Burnet positif.

Observation XVIII

(Gérard)

F..., âgée de 35 ans, habitant Bizerte, présente depuis le mois de février 1924, une asthénie profonde, des arthralgies, de la fièvre, courbature, céphalée, sueurs. Pas de toux, pas d'expectoration, pas de troubles intestinaux.

Il vient nous consulter le 3 avril; devant ce tableau clinique, nous l'envoyons à l'Institut Pasteur pour une intradermo-réaction, que M. Burnet veut bien lui-même pratiquer. Celle-ci est positive huit heures après l'inoculation du filtrat. Pour plus de sûreté, elle est renouvelée dans la journée du 4 avril, avec le contrôle de l'intradermo au bouillon simple, elle est de nouveau positive, l'intradermo témoin est négative.

Traité par la vaccinothérapie. (Le malade reçoit du 5 au 10 avril, six injections de vaccins antiméditerranéens A de l'Institut Pasteur de Tunis, et une modification progressive de la courbe thermique s'établit rapidement, en même temps, le malade accuse une sensation de plus grande activité, il se sent moins faible, reprend de l'appétit, la température est normale.

Rien à noter dans ses antécédents à part une bronchite sans spécificité en 1917.

Durée de la maladie deux mois. — Courbe ondulante, trois ondes fébriles entrecoupées de deux périodes apyrétiques.

Observation XIX

(Cassuto)

G...., âgée de 32 ans. Début vers le 20 avril 1923; asthénie, inappétence, fièvre vespérale. Vue pour la première fois le 2 mai. La malade se plaint de lassitude, son pouls est petit et fréquent, l'examen clinique ne révèle rien d'anormal, elle a de la fièvre.

Mise en observation, la malade présente une courbe thermique irrégulière avec plusieurs maximums de 39°5 à 40°, des sueurs nocturnes. Pas de toux, pas d'expectoration.

Le 9 mai — le séro-diagnostic est négatif pour le T. A. B. et melitensis. — L'hémoculture est négative.

Les symptômes morbides s'accentuent, la fièvre prend un type rémittent 38° le matin, 39° à 40° le soir, la dépression générale est plus intense, le pouls, petit, rapide avec tendance à l'embryocardie, les bruits du cœur sont bien frappés. Epigastralgies, quelques vomissements, constipation. Puis s'installe un syndrome cardio-rénal, oligurie, albuminurie, œdème léger aux membres inférieurs, rétention chlorurée et bruit de galop.

Le 15 mai, l'intradermo de Burnet est nettement positive. La vaccinothérapie (vaccins A et B de l'Institut Pasteur de Tunis) ne donne aucun résultat.

L'oligurie et les œdèmes augmentent, l'œdème envahit les grandes lèvres qui se sphacèlent. Cet état très grave avec courbe thermique ondulante de 37°5 à 40° dure une dizaine de jours: abcès de fixation, amélioration de l'état de la malade.

Le 6 juin, elle continue à présenter une légère température vespérale, 37°5 à 38°.

Un deuxième séro-diagnostic est positif au 1/200 pour le melitensis. La malade continue à présenter pendant deux mois une légère fièvre ondulante et peut être considérée comme guérie fin juillet 1923.

Durée totale de la maladie: plus de trois mois.

Observation XX

(Cassuto)

E... S..., 40 ans, courtier en céréales, très actif ressent vers le 15 juin 1923 une lassitude générale avec inappétence et inaptitude au travail, après avoir observé le malade pendant quelques jours, nous pensions avoir affaire à de la neurasthénie.

Après 15 à 20 jours, on constate une légère hyperthermie vespérale, une hypertrophie de la rate, des sueurs nocturnes, pas de

troubles gastro-intestinaux. La courbe de la température prend le type intermittent, 39° le soir.

Nous pratiquons une prise de sang dont les résultats des divers examens sont: absence d'hématozoaires, formule leucocytaire normale, séro-diagnostic positif pour le melitensis à 1/200. Entre temps deux injections intra-fessières de quinine à la dose de 1 gr. 50 furent sans influence sur la courbe thermique.

Le 12 juillet — l'intradermo-réaction de Burnet est nettement positive.

La courbe thermique prend ensuite une allure irrégulière à maximum de 39° environ constaté tantôt à midi et tantôt le soir. Arthralgies, pouls rapide, angoisse et asthénie persistantes. Essai de traitement par la vaccinothérapie (vaccins A et B, 12 injections) sans résultats. Une série de quatre injections intra-veineuses de « Septicémine » est suivie d'apyrexie.

Fin août, le malade partait à la campagne d'où il revenait guéri après trois semaines.

Observation XXI

(Cassuto)

Il s'agit d'un cas de contagion familiale. M.. D..., 50 ans, avait deux mois auparavant soigné son fils âgé de 20 ans, qui soigné par un confrère, aurait été atteint de mélitococcie avec sérognostic positif à plus de 1/200.

Appelé auprès de la malade le 12 avril 1924, nous observons: asthénie, courbature générale, anorexie, fièvre entre 37°5 et 39°, pouls fréquent, sueurs profuses, puis rachialgie et céphalée. Pas de signes physiques et fonctionnels aux poumons.

Examen du sang: Séro-diagnostic positif à 1/200 pour le melitensis, négatif pour T. A. B., absence d'hématozoaires formule leucocytaire normale.

Réaction de Burnet: nettement positive.

La maladie continue à évoluer.

Observation XXII

(Apietto, Bangas)

A... L..., âgée de 26 ans, entre à l'hôpital civil français dans le service du Dr Masselot le 1er mai 1923.

Elle est malade depuis un mois. Début par frissons, vomissements, température élevée aux environs de 39°, sueurs profuses continues très abondantes pendant la nuit, douleurs aux articulations tibio-tarsiennes. Agitation nocturne, délire. Séro-diagnostic pratiqué le 23 avril est positif à 1/200.

A son entrée, température à 39°6, pouls rapide 130. A la base gauche : souffle avec râles sous-crépitants, à la base droite : respiration rude et quelques râles sous-crépitants et ronflants. Cœur régulier tachycardique. Le foie est gros, la rate est perceptible et très douloureuse. La malade présente une légère torpeur. Pas de troubles gastro-intestinaux.

L'intradermo-réaction est pratiquée, la réaction locale n'apparaît que quinze heures après l'injection intradermique du filtrat, l'œdème très net, de 3 cm. de diamètre s'alliant avec une rougeur vive, persiste pendant 48 heures environ.

Le 8 mai, le séro-diagnostic est encore positif à 1/200. La température se maintient en plateau aux environs de 39°, pouls, 120.

Le 14 mai, défervescence de la courbe T° 37°8. Pouls se maintenant au-dessus de 100.

Rien à noter dans ses antécédents personnels comme maladie. La malade consommait du lait de chèvre non bouilli.

Cas de fièvre de Malte à forme ambulatoire

Observation XXIII

(Masselot et Vincent. *Revue Tunisienne des Sciences Médicales*, mai 1923)

Il s'agit d'un sujet venu à pied à l'hôpital, apyrétique à ce moment et se plaignant de symptômes vagues : faiblesse générale ; sueurs nocturnes, amaigrissement, céphalées et crampes musculaires. Cet état dure depuis un mois.

Le malade est originaire de Corse où il a vécu longtemps, on ne relève rien d'anormal dans ses antécédents héréditaires et collatéraux. Personnellement : il a eu à 12 ans une bronchite guérie après un mois de traitement ; il n'a jamais toussé depuis lors d'une façon habituelle. Il nie l'ethylisme et la syphilis.

En février-mars 1921, le sujet a fait à l'hôpital civil français, un séjour d'un mois ; il présentait alors des signes extrêmement discrets au sommet droit : rudesse du murmure vésiculaire, léger voile à la radioscopie. L'état général n'était pas sérieusement atteint. La bacilloscopie était négative et la température atteignait rarement 38°. A la sortie, tout était rentré dans l'ordre.

Au début de décembre 1922, les premiers symptômes de l'affection actuelle commencent à attirer l'attention du malade, lassitude, sueurs, céphalée, impression de malaise. Le 22 décembre 1922, il entre dans le service.

L'examen est à peu près négatif, pourtant les symptômes accusés sont tels qu'on garde le sujet en observation pendant près de deux mois.

D'ailleurs, le malade était porteur d'un bubon inguinal consécutif à une ulcération du fourreau apparue cinq jours après un coït suspect. Il s'agissait d'un chancre simple, l'examen clinique, microscopique et ultérieurement sérologique étant négatif au point de vue syphilis.

Le malade quitte le service le 6 février guéri de son bubon, mais se plaignant toujours de faiblesse et de sueurs. Douze jours plus tard, après avoir tenté de reprendre son service, il doit se faire hospitaliser à nouveau.

A l'entrée, on est en présence d'un jeune homme assez bien constitué, peu amaigri, le teint est coloré, la température, le plus souvent normale ; atteint de temps en temps 38° le soir, elle est mal supportée.

Les sueurs constituent le signe fonctionnel capital. Elles sont abondantes, se produisant aussi bien le jour que la nuit ; elles obligent assez souvent le malade à se changer de linge. En outre, sans souffrir d'une façon précise, le sujet se sent faible, le moindre effort l'oblige à regagner son lit. Il ressent de plus, de temps en temps des douleurs « sourdes », vagues, erratiques au niveau des membres et des articulations ; c'est moins une douleur qu'une impression de courbature et cette impression pénible s'exagère par la marche.

Enfin, il souffre chaque jour de céphalées diffuses peu intenses. L'appétit est faible, les digestions lentes et pénibles, il est constipé depuis le début de la maladie.

L'examen du tube digestif est négatif, en particulier le foie et la rate sont normaux.

Au point de vue pulmonaire, on ne note pas de signes fonctionnels, le sujet ne tousse pas, ne crache pas. A l'examen, on ne constate rien en dehors d'une légère submatité du sommet droit en arrière et de discrètes modifications du murmure vésiculaire. La radioscopie thoracique est normale. Le cœur est normal, la tension artérielle est de 13/8 au Pachon. L'examen du système nerveux est également négatif. Il n'y a ni sucre, ni albumine dans les urines.

La séro-réaction T. A. B. melitensis est négative.

L'intradermo-réaction de Burnet, pratiquée à quatre reprises différentes, avec des filtrats, d'âges différents, et en contrôlant l'injection au moyen d'une intraderme témoin au bouillon simple est chaque fois positive.

En somme, ce malade est atteint depuis quatre mois, d'une affection torpide, caractérisée par de la faiblesse générale, des sueurs, des céphalées, de la constipation et des douleurs vagues dans les membres. Tout examen physique est négatif chez lui, alors que la température est très légèrement au-dessous de la normale et que l'intradermo-réaction de Burnet est positive.

Le malade nous déclare qu'il a l'habitude, depuis son arrivée à Tunis, d'absorber plusieurs fois par jour du lait de chèvre cru

Observation XXIV

(Personnelle)

A. A..., âgé de 14 ans, originaire de Sicile, se présente à la consultation du docteur Gérard, à l'hôpital civil français, le 19 mars 1924. Il accuse depuis un mois environ, des douleurs vagues erratiques, surtout marquées au niveau des genoux; des sueurs nocturnes. Au point de vue pulmonaire, le sujet ne présente aucun signe fonctionnel et aucun signe physique. Il déclare consommer du lait de chèvre crû.

Le docteur Gérard nous l'envoie pour pratiquer une intradermo-réaction de Burnet, que nous trouvons au bout de six heures positive.

Mis en observation dans le service.

Le malade continue à avoir cette sensation de courbature, une température légère le soir, ne dépassant pas 38° 4, des sueurs abondantes, l'obligeant à se changer de linge plusieurs fois dans la nuit; il n'accuse aucun trouble digestif, il ne tousse pas et il ne crache pas. L'asthénie est assez marquée. La radioscopie pulmonaire est normale.

Le 22 mars, nous pratiquons une nouvelle intradermo- réaction de Burnet, avec le contrôle de l'intradermo au bouillon simple.

Nous avons soin de faire la même opération chez trois malades atteints respectivement de fièvre typhoïde, de paludisme et d'érysipèle de la face, et chez nous-même.

Sept heures après, nous constatons chez le malade que nous observions, de l'œdème, de 4 centimètres environ de diamètre, autour du point inoculé. L'intradermo au bouillon simple n'a produit aucune réaction.

Chez les autres malades et chez nous-même, les réactions étaient négatives.

Le séro-réaction de Wright est positive à 1/150.

Nous avons essayé de traiter ce cas par la vaccinothérapie (vaccins bacillus arbotus). Résultat négatif.

Observation XXV

(Appietto, Salavert)

S..., 48 ans, infirmière à l'hôpital civil français est vue par nous pour la première mois à la fin du mois de décembre 1923. Elle se plaignait de céphalée et de fièvre. Elle accusait en outre, une toux modérée et un point de côté à la base droite; sueurs abondantes, asthénie, douleurs inter-scapulaires, constipation, langue saburrale. L'auscultation montre une submatité de la base droite, où l'on perçoit sur une étendue d'une paume de main, un peu en dehors, des frottements, avec augmentation des vibrations.

Le foie ne paraît pas modifié, la rate n'est pas perceptible à la palpation. On porte le diagnostic de grippe.

La fièvre diminue d'intensité et au bout de huit jours, la malade reprend son service, malgré une asthénie marquée.

Cependant, elle demeure toujours dans un état subfébrile, continue à avoir des sueurs profuses nocturnes, a constamment une sensation de malaise, de lassitude et de courbature généralisée.

A la fin du mois de février 1924, nous revoyons la malade pour céphalée, fièvre à 39° 5, frissons. Elle présente les symptômes suivants: sueurs profuses vers 2 heures du matin, algies surtout articulaires, localisées au niveau de la hanche gauche, tarsalgie très nette des deux côtés; constipation.

L'auscultation montre quelques râles crépitants à la base gauche; à droite, la zone de pleurite a considérablement diminué, c'est à peine si l'on perçoit quelques petits fottements.

La recherche des hématozoaires dans le sang est négative. Le séro-diagnostic pour T. A. B. et melitensis est négatif. L'intradermo-réaction de Burnet se montre nettement positive.

La température se maintient aux environs de 39°, pendant trois jours, puis redescend.

Nous mettons la malade en observation.

Elle ne présente plus de signes pulmonaires à l'auscultation, elle

ne tousse plus. La radioscopie thoracique est normale. La cutiréaction à la tuberculine est négative. La température prise régulièrement le matin et le soir, oscille entre 37 °5 et 38° 6, pouls aux environs de 100. Pas de tremblements vibratoires, pas de goître.

Le 16 avril, on renouvelle l'intradermo; elle se montre encore nettement positive.

Devant un pareil résultat et après avoir éliminé les différentes maladies qui pourraient donner de pareilles manifestations cliniques chez cette malade, nous avons porté le diagnostic de fièvre méditerranéenne à forme ambulatoire.

Rien à noter dans ses antécédents personnels, à part un léger éthylisme. La malade consommait du fromage fabriqué avec du lait de chèvre.

Observation XXVI

(Personnelle)

G..., âgée de 44 ans, infirmière à l'Hôpital civil français, présente, depuis le 20 mars 1924, une sensation de courbature, surtout exagérée par la fatigue, des arthralgies scapulo-humérales; état subfébrile; température vespérale variant entre 37° 8 et 38° 4; sueurs profuses nocturnes. Pas de toux, pas d'expectoration; légers troubles gastro-intestinaux. Radioscopie pulmonaire négative.

Antécédents personnels: hystérectomie pour pyosalpinx double en 1911; appendicectomie en 1912; paludisme chronique.

Le 12 avril, l'intradermo de Burnet est positive; le séro-diagnostic de Wright est négatif; la recherche des hématozoaires négative.

La malade continue à avoir de la fièvre le soir, est très asthenique; amaigrisssement notable, athralgies erratiques plus accusées aux épaules.

Deuxième recherche d'hématozoaires: négative.

Le 26 avril, une nouvelle séro-réaction de Wright est pratiquée et est positive au 1/150; hémoculture positive pour le M. melitensis.

Traitement institué avec le vaccin A. sans résultat.

Les infections mélitococciques, évoluant presque sans température, sont connues depuis longtemps; les auteurs anglais, Schaw en particulier, en ont signalé d'assez nombreux exemples chez les dockers maltais; Vaccaro a fait, en Sicile, des constatations identiques.

Tous les cas, déjà anciens, avaient été dépistés par la séro-réaction de Wright, pratiquée sans chauffage du sérum à 56°, comme le conseillent Nègre et Raynaud; il a dû se glisser parmi eux un certain nombre d'erreurs de diagnostic, dues à des agglutinations non spécifiques.

Les travaux récents ont enlevé à ces faits une partie de leur valeur en montrant bien que la séro-réaction, telle que la pratiquaient Schaw et Vaccaro, était insuffisante pour affirmer l'existence d'une fièvre de Malte.

Nul doute, qu'en usant largement de l'intradermo-réaction de Burnet dans les cas douteux, les exemples de fièvre méditerranéenne à forme ambulatoire ne se multiplient.

Ces quatres observations nous paraissent devoir être retenues également, en raison de la difficulté du diagnostic entre une tuberculose atténuée et une infection mélitococcique larvée.

Nous avons penché en faveur de cette denière, en raison de l'intensité des symptômes fonctionnels en égard de la pauvreté des signes physiques.

Mais il est certain que, sans l'intradermo-réaction de Burnet, il eût été impossible d'arriver à une conclusion précise.

VIII

DIAGNOSTIC RETROSPECTIF DE LA FIEVRE DE MALTE PAR L'INTRADERMO-REACTION

L'introdermo-réaction permet quelquefois de faire un diagnostic rétrospectif de fièvre de Malte.

Les observations suivantes, et les cas de Burnet que nous citerons, nous montrent que l'organisme peut réagir au filtrat, pendant une période indéterminée.

Nous avons trouvé des sujets qui présentaient, de 2 à 5 ans après leur guérison, une réaction nettement positive.

La séro-réaction de Wright était également positive à un taux élevé. Nous savons que les agglutinines peuvent persister pendant un certain nombre d'années dans le sang.

Observation I

(Personnelle)

X... G., âgé de 22 ans, cocher, originaire de Malte, habite Tunis depuis 4 ans.

Entre à l'hôpital parce qu'il tousse, crache et a de la fièvre depuis 10 jours.

Dans ses antécédents personnels, nous relevons une maladie faite à Malte, il y a 5 ans environ. Le malade dit être resté alité pendant 8 mois, avec de la fièvre, douleurs articulaires erratiques,

sueurs profuses nocturnes, amaigrissement et asthénie. Il ne toussait pas et il ne crachait pas.

A Malte, le malade consommait du lait de chèvre non bouilli, habitude à laquelle il n'a rien changé en arrivant à Tunis.

A son entrée dans le service, nous trouvons une congestion des deux poumons ; le cœur est normal, le pouls à 90 ; température 39° ; la rate est perceptible. Pas de douleurs articulaires, pas de sueurs. Bon état général.

Deux intradermo-réactions de Burnet, pratiquées systématiquement à quatre jours d'intervalle, ont été toutes les deux nettement positives.

La séro-réaction de Wright, pratiquée par M. Burnet, a été positive à 1/100.

Observation II

(Sfez)

V..., deux sœurs, entrent à l'Hôpital israélite, présentant des taches rosées, splénomégalie, gargouillements dans la fosse iliaque droite ; elles sont toutes les deux atteintes de fièvre typhoïde.

Le séro-diagnostic de Widal est positif pour les deux malades. Chez l'une d'elles, le sérum agglutinait au 1/50 le bacille d'Eberth et au 1/150 le melitensis.

Quelques jours après, le même examen est demandé pour cette dernière malade : le sérum agglutine au 1/200 le bacille d'Eberth et au 1/150 le melitensis.

L'intradermo-réaction de Burnet est nettement positive. La malade buvait du lait de chèvre cru et avait eu la fièvre méditerranéenne il y a 2 ans.

Burnet cite, dans les *Archives de l'Institut Pasteur de l'Afrique du Nord,* tome II, année 1922, quatre cas, qui montrent que l'organisme touché par la fièvre méditerranéenne réagit au filtrat, longtemps encore après que la fièvre a cessé.

Chez un sujet guéri depuis 2 ans et demi (diagnostic par hémoculture), la réaction a été positive ; un autre sujet,

au dixième mois, a encore donné une réaction typique; chez les deux autres sujets, la réaction s'est montrée positive 2 ans après la guérison clinique.

Nous avons systématiquement recherché la sensibilité au filtrat chez six anciens méditerranéens, guéris depuis de nombreuses années. La réaction a été positive chez quatre sujets et négative chez les autres.

N..., guérie depuis 2 ans. Courbe ondulante. Durée 3 mois.

Réaction positive.

R..., guérie depuis 2 ans. Courbe ondulante. Durée 4 mois.

Réaction positive.

L..., guéri depuis 10 mois. Durée 3 mois.

Réaction positive.

C..., guérie depuis 16 mois. — Réaction positive.

N..., guéri depuis 3 ans. — Réaction négative.

R..., guéri depuis 7 mois. — Réaction négative.

IX

DE LA SPECIFICITE DE L'INTRADERMO-REACTION

Nous avons démontré, jusqu'à présent, que la réaction cutanée s'était montrée positive dans des cas indubitables de fièvre méditerranéenne, pour la plupart confirmées par la séro-réaction de Wright, positive à un taux élevé, ou par l'hémoculture. La spécificité de cette réaction n'est établie qui si la réaction est positive dans les cas de fièvre méditerranéenne.

Nous avons recherché la spécificité de l'intradermo-réaction de Burnet, en pratiquant, dans les différents services de l'Hôpital civil français à Tunis, 116 injections intradermiques chez des malades atteints d'affections diverses et chez des sujets normaux.

Ces 116 cas se répartissent ainsi :

Fièvre typhoïde. — En pleine hyperthermie, avec séro-diagnostic de Widal positif 8
En convalescence 4
Paludisme. — Présence d'hématozoaires dans le sang :
Première invasion 3
Chronique 9
Tuberculose aiguë 2

Tuberculose pulmonaire chronique, avec bacilles de Koch dans les crachats:	
Période du début	16
Période de ramollissement	9
Période cavitaire	11
Syphilis, avec Wassermann positif:	
Malades présentant des accidents secondaires	7
Malades présentant des accidents tertiaires	1
Hérédo syphilis	2
Paralysie générale	2
Tabes	1
Cancer:	
De l'estomac	2
Du sein	1
Du nez	1
Rhumatisme articulaire aigu	1
Rhumatisme infectieux	3
Erysipèle de la face	1
Diphtérie	2
Oreillons	5
Varicelle	4
Rougeole	1
Femmes en période de gestation	10
Sujets normaux	10

Dans tous ces cas, la réaction a été négative.

Cependant nous devons faire observer que chez cinq tuberculeux, un paludéen, un cas d'oreillons, un diphtérique, un enfant héredo-syphilitique et un sujet normal, nous avons trouvé une rougeur vive, d'assez grande étendue, autour du point d'inoculation. Mais le principal caractère: l'œdème n'existait pas.

Dans un précédent chapitre, nous avons insisté sur ce point, que la rougeur sans œdème constitue un signe incom-

plet, et qu'on ne doit pas considérer ce résultat comme positif.

Ces sujets ont réagi aux protéines du bouillon et non à la toxine du melitensis « mélitine ». Chez ces mêmes sujets, une injection intradermique de bouillon simple a produit les mêmes phénomènes.

On sait d'autre part, que pour interpréter la réaction de Schick (inoculation intradermique d'une très faible quantité de toxine diphtérique) il faut distinguer la rougeur spécifique de la réaction aux protéines qui se trouvent associées à la toxine. En particulier, la réaction non spécifique (protéines) est plus précoce et disparaît beaucoup plus rapidement que la rougeur spécifique.

Nous insistons volontiers sur ce point, car nous connaissons des médecins qui, se basant seulement sur la rougeur, ont porté à tort le diagnostic de fièvre méditerranéenne, et d'autres qui croyant avoir obtenu une réaction positive dans diverses maladies autres que la mélitococcie, ont accueilli ce moyen de diagnostic avec scepticisme.

***

Nous envisageons maintenant quelques cas où cliniquement, on pouvait soupçonner la fièvre méditerranéenne, au moins à une certaine phase de la maladie, surtout au début. La réaction cutanée négative nous permettait d'éliminer à coup sûr la mélitococcie, d'ailleurs la négativité des résultats était confirmée par les autres épreuves. Ainsi, l'hémoculture et la réaction agglutinante étant négatives, la réaction cutanée a été négative. *Nous n'avons pas constaté de cas où la réaction cutanée étant négative, les autres épreuves aient été positives.*

Mme V..., âgée de 40 ans, entre à l'Hôpital francais après 15 jours de maladie; séro-diagnostic faiblement positif pour le melitensis (examen pratiqué avant son entrée à l'hôpital). Fièvre méditerranéenne peu vraisemblable, signes d'auscultation aux poumons très fugaces, très variés, courbature, dyspnée, sueurs profuses, asthénie profonde. Un nouveau séro-diagnostic est négatif, l'hémoculture négative, l'intradermo-réaction négative.

Mme G..., 37 ans, algies aux membres inférieurs, courbatures, sueurs, pouls rapide, état subfébrile, tremblements vibratoires. Réaction négative.

X..., âgé de 50 ans, sueurs, température vespérale aux environs de 38°, précédée de frissons, bronchite chronique avec poussées aiguës, courbe thermique ondulante. Recherche d'hématozoaires négative, examen de crachats plusieur fois négatif. Réaction cutanée négative.

Mme R..., âgée de 26 ans, température du soir variant entre 37° 5 et 38° 2, courbature, congestion du sommet droit. Hémoculture: 0; Séro: 0; Intradermo :0.

V..., âgé de 25 ans, état subfébrile depuis un mois, courbature, grosse rate, paludisme rebelle. Séro: 0; Intradermo :0.

L. D.., asthénie, amaigrissement, toux légère, sueurs nocturnes, température oscillant entre 37° 5 et 38° 8. Intradermo-négative. Deux mois plus tard: bacilles de Koch dans les crachats, après plusieurs examens négatifs.

C..., 40 ans, diagnostic hésitant entre fièvre typhoïde et fièvre méditerranéenne, courbe thermique ondulante, pas de tuphos, sueurs abondantes, grosse rate. Intradermo négative. Quelques jours plus tard, séro-diagnostic de Widal positif

X

CAS LATENTS

L'intradermo-réaction de Burnet permet-elle de déceler le micrococcus melitensis partout où il se trouve et rend-elle ainsi, plus facile la lutte contre la diffusion de la maladie?

Nous nous sommes adressés à quelques chevriers tunisiens, afin de rechercher des porteurs sains de germes ou des formes latentes de fièvre de Malte. Ceux-ci redoutant fort l'injection et la prise de sang, et leur mise en observation étant impossible, nous nous sommes trouvé dans l'obligation de renoncer à l'étude que nous nous étions proposé de faire.

Suspectant des porteurs sains de germes dans l'entourage immédiat de certains malades atteints de fièvre méditerranéenne, ignorant toutes notions d'hygiène, nous avons pratiqué huit intraderma-réactions, sans résultat.

XI

REMARQUES

Les 28 cas positifs relatés dans ce travail, venant s'ajouter aux 54 cas de Burnet et les nombreux cas négatifs trouvés dans les affections autres que la fièvre méditerranéenne. nous permettent de faire ds constatations qui sont toutes à l'avantage de l'intradermo-réaction.

Parmi nos observations, nous en avons trouvé 5 où le pouvoir agglutinant faisait défaut. Dans ces cas, le tableau clinique et l'évolution de la maladie imposaient le diagnostic de mélitococcie. Seule, l'intradermo-réaction de Burnet s'est montrée particulièrement sensible.

Nous n'avons jamais trouvé de réactions positives en dehors de la fièvre de Malte. Fort de ces résultats, nous pourrions admettre, la réaction cutanée, comme moyen d'épreuve, pour éliminer cette affection dans les cas où elle sera suspectée.

La réaction dermique n'a jamais été trouvée négative dans les cas où l'hémoculture et le séro-diagnostic ont été positifs.

Il nous a été permis dans certains cas, de mettre à l'épreuve les trois moyens de diagnostic. La réaction cutanée nous a toujours donné les meilleurs résultats. Elle a été la plus constante et la plus fidèle.

L'intradermo-réaction de Burnet est appelée à rendre de grands services dans la pratique.

Dans beaucoup de pays à fièvre méditerranéenne, où les laboratoires font défaut ou sont trop éloignées des malades, cette réaction, partout applicable, remplacera même avec avantage, le laboratoire absent. La mélitococcie, surtout dans sa forme ambulatoire aura moins de chance de passer inaperçue.

D'après Ranque et Senez, l'intradermo-réaction de Burnet offrirait moins d'intérêt chez l'homme que l'hémoculture et le séro-diagnostic, et serait plutôt appelée à rendre de plus grands services dans l'art vétérinaire.

Nous nous permettrons de faire remarquer à ces auteurs que c'est justement chez la chèvre, c'est-à-dire chez l'animal porteur de virus par excellence, et chez lequel un diagnostic sûr présenterait la plus grande importance pour la prophylaxie de la fièvre méditerranéenne, que la réaction ne peut être employée dans la pratique, parce qu'elle est irrégulière (Et. Burnet, C. R. Académie des Sciences, t. 177, 6 août 1923).

Quant à l'appréciation qu'ils donnent de l'intradermoréaction en médecine humaine, il nous paraît pu nécessaire de la discuter très à fond ; les auteurs avouent, qu'ils jugent une méthode qu'ils n'ont pas pratiquée.

Il est évident que l'hémoculture, qui fournit avec le microbe, la preuve la plus catégorique de la nature de l'infection, et la réaction agglutinante, que l'on peut pratiquer en même temps vis à vis du melitensis et des bacilles du groupe typhique, garderont toujours leur valeur pour le diagnostic. Mais l'hémoculture ne se fait pas sans un bon laboratoire, et demande dans le cas de la mélitococcie, un temps particulièrement long. La réaction agglutinante ne se fait guère sans laboratoire. De plus, ces

deux procédés peuvent donner un résultat négatif, alors que la maladie est bien la fièvre méditerranéenne. Il s'ensuit nécessairement que, dans la pratique, ils doivent céder le pas à l'intradermo- réaction dont les résultats ne peuvent être mis en doute et qui a pour elle sa rapidité, sa simplicité et l'élimination de tout coefficient personnel dans la production ou l'application des résultats.

XII

CONCLUSIONS

I. — L'intradermo-réaction de Burnet est spécifique de la mélitococcie, elle ne se produit dans aucune autre infection.

II. — Elle a l'avantage d'être à la portée du praticien qui est éloigné d'un laboratoire.

III. — Tandis que l'hémoculture et la réaction agglutinante peuvent donner un résultat négatif dans la fièvre méditerranéenne, la sensibilité du sujet infecté à l'intradermo-réaction est permanente et constante.

IV. — L'intradermo est le procédé de diagnostic qui donne le résultat le plus précoce.

V. — Elle fournit un moyen simple et sûr, de mesurer la fréquence de la mélitococcie dans un milieu donné.

BIBLIOGRAPHIE

Nous ne donnons dans la bibliographie, que les références qui se rapportent à l'intradermo-réaction de Burnet.

Burnet (Et.). — Sur un nouveau procédé de diagnostic de la fièvre méditerranéenne. *C. R. Académie des Sciences,* t. 174, 6 février 1922.

— Etudes sur la fièvre méditerranéenne. Diagnostic par filtrat de culture. Archives des Instituts Pasteur de l'Afrique du Nord, t. II, fascicule 2, juin 1922.

— Réactions irrégulières au filtrat de bouillon de culture chez la chèvre infectée de micrococcus melitensis. *C. R. Académie des Sciences,* t. 177, séance du 6 août 1923.

— Archives de l'Institut Pasteur de Tunis, avril 1924.

Cesari (E.). — Recueil de Médecine vétérinaire. *Bulletin et mémoires de la Société centrale de médecine vétérinaire,* t. XCIX, n° 16.

— Prophylaxie vétérinaire de la fièvre méditerranéenne.

Ranque (A.) et Sénez (C.). — Deux cent cas de fièvre de Malte en Provence. *Marseille Médical,* du 15 juillet 1923.

Trenti. — Réaction cutanée dans la fièvre de Malte. *Il policlinico,* t. XXX, fascicule 39, 24 septembre 1923.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Etre suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque!

En ma qualité de Censeur de tour, j'ai lu la thèse ayant pour titre:

Diagnostic de la Fièvre Méditerranéenne chez l'Homme. L'Intradermo Réaction de Burnet.

Par M. Michel Appietto.

Je pense que la Faculté peut en permettre l'impression.

Montpellier, le 19 Mai 1924.

Le Professeur,
LISBONNE.

Vu
Montpellier le 20 Mai 1924.

Le Doyen,
EUZIÈRE.

Vu et permis d'imprimer :
Montpellier, le 20 Mai 1924.

Le Recteur.
Jules COULET.